

**Faculdade Farmácia
Instituto Superior Técnico
Universidade de Lisboa**



DESENHO DE GARANTIA DA QUALIDADE PROJECTO MUDANÇA DE INSTALAÇÕES

Sara Mafalda Martins Gafaniz

MESTRADO EM ENGENHARIA FARMACÊUTICA

Lisboa, 2011

**Faculdade Farmácia
Instituto Superior Técnico
Universidade de Lisboa**

DESENHO DE GARANTIA DA QUALIDADE PROJECTO MUDANÇA DE INSTALAÇÕES

MESTRADO EM ENGENHARIA FARMACÊUTICA

**Trabalho de Dissertação apresentado à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Lisboa para a Obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Farmacêutica**

**Orientação: Professor Dr. Rui Loureiro – FF.UL
Co-orientação: Dr.^a Isabel Lemos – Laboratório EDOL – Produtos Farmacêuticos S.A.**

Lisboa, 2011

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, por todo o apoio prestado ao longo da elaboração da tese, à sua paciência e disponibilidade, objectividade na transmissão de conhecimentos e sugestões para o enriquecimento deste trabalho.

Agradeço à empresa onde desempenho funções a possibilidade da gestão do meu tempo para melhor poder realizar este trabalho.

A todos os familiares e amigos, agradeço o incentivo, compreensão e apoio para levar a bom termo este trabalho.

Aos meus pais, pela confiança depositada, pelo seu amor e apoio incondicional.

RESUMO

Esta dissertação foi realizada com o intuito de criar e implementar um *Sistema de Garantia da Qualidade*, com a utilização de ferramentas como o “Quality by Design”(QbD), sem perder de vista a Garantia de Qualidade, de Eficácia e de Segurança do produto.

O “Quality by Design” irá permitir a construção de um *Sistema de Garantia de Qualidade* que cumpra todas as exigências regulamentares, seguindo as orientações das *normas* relativas ao desenvolvimento da Indústria Farmacêutica.

Com a utilização do QbD, construiu-se uma *norma* que reúne todos os assuntos e exigências das *normas* oficiais e que se encontram implementadas actualmente em toda a Indústria Farmacêutica.

Palavras-chave: Qualidade, Garantia, Controlo, Produção, Protocolos, Validação, “Quality by Design”, PAT, Norma, Guideline

ABSTRACT

This dissertation was conducted in order to create and implement a Quality Assurance System with the use of tools such as “Quality by Design” (QbD), without losing sight of the Quality Assurance, Safety and Efficacy of the product.

The “Quality by Design” will allow the construction of a Quality Assurance System that complies with all regulatory requirements, following the guidelines of the rules relating to the development of the pharmaceutical industry.

With the use of QbD, we constructed a standard that meets all requirements and standards issues and that officers are currently being implemented throughout the pharmaceutical industry.

Keywords: Quality, Assurance, Control, Production, Protocols, Validation, Quality by Design, PAT, Guideline

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE GERAL.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE TABELAS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
CAPÍTULO 2: CONCEITOS GERAIS	18
2. CONCEITOS GERAIS.....	19
2.1. BREVE HISTÓRIA DOS SISTEMAS DE GARANTIA DA QUALIDADE.....	19
2.2. OBJECTIVOS DA GARANTIA DA QUALIDADE	20
2.3. GMPs VERSUS ISO	21
2.4. CONCEITO DE QUALITY BY DESIGN	22
2.5. DESIGN SPACE.....	25
2.6. NORMAS.....	26
2.6.1. GMP/BPF	27
2.6.2. ICH.....	28
2.6.3. PIC/S.....	29
CAPÍTULO 3: METODOLOGIA	30
3. METODOLOGIA	31
3.1. SISTEMATIZAÇÃO DAS NORMAS POR ASSUNTO/TEMA.....	32
3.2. CONSIDERAÇÕES A TER NAS LEITURAS DAS NORMAS ICH.....	35
3.3. CONSIDERAÇÕES A TER NAS NORMAS GMP/BPF.....	36
3.4. CONSIDERAÇÕES A TER NAS NORMAS PIC/S.....	37
3.5. COMPARAÇÃO ENTRE NORMAS	37
3.6.1. MATÉRIAS-PRIMAS.....	38
3.6.2. DOCUMENTAÇÃO.....	38
3.6.3. ESPECIFICAÇÕES E REQUERIMENTOS.....	39
3.6.4. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO, AMOSTRAGEM, E EMBALAGEM.....	39

3.6.5. CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO.....	40
3.6.6. PROCEDIMENTOS OPERATIVOS.....	40
3.6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
3.6.8. EQUIPAMENTOS.....	41
3.6.9. VALIDAÇÕES	42
3.6.10. DEFINIÇÕES	42
3.6.11. PESSOAL E RESPONSABILIDADES	43
3.6.12. RECLAMAÇÕES	43
3.6.13. AUDITORIAS INTERNAS	44
3.6.14. INFRA-ESTRUTURAS	44
CAPÍTULO 4: PROPOSTA DE NORMA.....	46
4. PROPOSTA DE NORMA.....	47
4.1. INTRODUÇÃO	47
4.2. OBJECTIVO	47
4.3. ÂMBITO.....	48
4.4. NORMA	48
4.4.1. DEFINIÇÕES	48
4.4.1.1. GARANTIA DA QUALIDADE.....	48
4.4.1.2. CONTROLO DA QUALIDADE	48
4.4.1.3. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO	49
4.4.1.4. PROCEDIMENTOS OPERATIVOS	49
4.4.1.5. GESTÃO DE RISCO.....	49
4.4.1.6. REVISÃO DA QUALIDADE	49
4.4.2. INFRA-ESTRUTURAS	50
4.4.2.1. ZONA LIMPA.....	50
4.4.2.2. PRODUÇÃO	52
4.4.2.3. OUTRAS ÁREAS.....	52
4.4.3. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO, AMOSTRAGEM E EMBALAGEM	53
4.4.3.1. ARMAZENAMENTO.....	53
4.4.3.2. AMOSTRAGEM.....	53
4.4.3.3. EMBALAGEM	54
4.4.4. EQUIPAMENTOS.....	55
4.4.4.1. PRODUÇÃO	55
4.4.4.2. UTILIDADES	55
4.4.4.3. ZONA LIMPA.....	56
4.4.4.4. TRANSFEGAS.....	56

4.4.5. DOCUMENTAÇÃO.....	57
4.4.5.1. CONTROLO DA QUALIDADE.....	57
4.4.5.2. EMBALAMENTO.....	57
4.4.5.3. PRODUÇÃO	58
4.4.5.4. AMOSTRAGEM.....	58
4.4.5.5. VALIDAÇÃO	60
4.4.5.6. ENSAIOS DE ESTABILIDADE.....	60
4.4.5.7. MATÉRIAS-PRIMAS.....	61
4.4.5.8. ENSAIOS EM CONDIÇÕES DE STRESS	61
4.4.5.9. INSTRUÇÕES DE TRABALHO	62
4.4.6. CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO	63
4.4.6.1. INTERVALOS DE ACEITAÇÃO.....	63
4.4.6.2. RESULTADOS ANALÍTICOS.....	63
4.4.7. ESPECIFICAÇÕES E REQUISITOS.....	63
4.4.7.1. ENSAIOS CONTROLO EM PROCESSO DE FABRICO (CPF) E CONTROLO DE PRODUTO ACABADO (CPA).....	63
4.4.7.2. PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO.....	64
4.4.7.3. MEDIA FILL.....	64
4.4.7.4. ESTUDOS DE ESTABILIDADE	65
4.4.7.5. SOLVENTES RESIDUAIS	65
4.4.7.6. METAIS	66
4.4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	66
4.4.8.1. FERRAMENTAS DE ANÁLISE DE RISCO	66
4.4.8.2. EXTRAPOLAÇÃO DA VALIDADE DO PRODUTO	67
4.4.8.3. LINEARIDADE	67
4.4.9. MATÉRIAS-PRIMAS.....	68
4.4.9.1. IMPUREZAS	68
4.4.9.2. COMPRA.....	68
4.4.9.3. REAGENTES	69
4.4.9.4. UTILIDADES	69
4.4.9.5. ÁGUA.....	70
4.4.10. VALIDAÇÕES	70
4.4.10.1. TIPOS DE VALIDAÇÃO	70
4.4.10.2. PLANEAMENTO	71
4.4.11. RECLAMAÇÕES	71
4.4.11.1. PROCEDIMENTOS ESCRITOS.....	71
4.4.11.2. PESSOA RESPONSÁVEL	72

4.4.11.3. PRODUTO DEFEITUOSO	72
4.4.12. AUDITORIAS INTERNAS	72
4.4.13. PESSOAL E RESPONSABILIDADE.....	73
4.4.13.1. GARANTIA DA QUALIDADE.....	73
4.4.13.2. CONTROLO DA QUALIDADE	73
4.4.13.3. PRODUÇÃO	74
4.4.13.4. DIRECÇÃO TÉCNICA.....	74
CAPÍTULO 5: APLICABILIDADE DO MÉTODO.....	75
5. APLICABILIDADE DO MÉTODO	76
5.1. PH.....	77
5.2. VISCOSIDADE	78
5.3. CONSERVANTES.....	79
CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES E PERPECTIVAS FUTURAS.....	81
6. CONCLUSÕES E PERPECTIVAS FUTURAS.....	82
CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
7. BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
CAPÍTULO 8: ANEXOS.....	90

ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Esquema genérico do QbD (8).....	23
Figura 2: Ciclo de vida de um processo farmacêutico (8)	24
Figura 3: Esquema síntese do Design Space (8).....	25
Figura 4: Design Space (8)	26
Gráfico 1: Valores de Cpk referentes a pH	78
Gráfico 2: Valores de Cpk para a viscosidade	79
Gráfico 3: Valores de Cpk para os Conservantes	80

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre métodos (1)	17
Tabela 2: Normas ICH, GMPs e PIC/S	32
Tabela 3: Classificação das salas limpas (18)	51
Tabela 4: Classificação de solventes (28).....	65
Tabela 5: Análise da capacidade de processo.....	77
Tabela 6: Valores de Cpk para o pH.....	77
Tabela 7: Valores de Cpk para a Viscosidade	78
Tabela 8: Valores de Cpk para os conservantes A e B	79
Tabela 9: Glossário	91
Tabela 10: Normas Matérias-Primas	93
Tabela 11: Documentação	104
Tabela 12: Especificações e Requerimentos	112
Tabela 13: Condições de armazenamento, amostragem e embalagem	114
Tabela 14: Critérios de aceitação	118
Tabela 15: Procedimentos Operativos	123
Tabela 16: Análise estatística	129
Tabela 17: Equipamentos	136
Tabela 18: Validações	139
Tabela 19: Definições	141
Tabela 20: Pessoal e Responsabilidades.....	144
Tabela 21: Reclamações	149
Tabela 22: Auditorias Internas	151
Tabela 23: Infra-estruturas	152

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I - Glossário.....	91
Anexo II – Tabelas Comparativas Das Normas.....	93
Anexo III – Exemplos de solventes	154
Anexo IV – Monografias de Metais Utilizados em Processos Catalíticos (29)	156
Anexo V – Responsabilidades da Direcção Técnica	175

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CQAs	Critical Quality Attributes
CPPs	Critical Process Parameters
CPA	Controlo de Produto Acabado
CPF	Controlo em Processo de Fabrico
C.Q.	Controlo da Qualidade
CE	Comunidade Europeia
Cpk	Coeficiente de capacidade
DS	Design Space
EMA/EMEA	European Medicines Agency, Science Medicines Health
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
FDA	Food and Drug Administration
G.Q.	Garantia da Qualidade
GMP	Good Manufacturing Practices
GMP/BPF	Good Manufacturing Practices/ Boas Práticas de Fabrico
ICH	International Conference on Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAT	Process Analytical Technology
QbD	Quality by Design
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PMG	Plano Mestre Geral

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Hoje em dia é essencial a existência de um *Sistema de Garantia da Qualidade* (SGQ) robusto. Para que tal aconteça, devem ser desenvolvidos uma série de documentos que servem como base de orientação para reduzir ao mínimo a ocorrência de falhas no processo produtivo, garantindo assim a conformidade do produto.

O intuito desta dissertação é a criação e implementação de um SGQ num projecto de mudança de instalações, para que tal seja possível, e, cumprindo todas as exigências regulamentares, é necessário proceder a um controlo de documentos e registos.

O *Sistema de Garantia da Qualidade* deve ser bastante abrangente, e ter em conta infra-estruturas, utilidades e equipamentos, validação de métodos analíticos e de processos de fabrico, ou seja, tudo o que tenha um impacto directo ou indirecto na qualidade do produto.

Entre as várias etapas e documentação a serem seguidas, podemos enumerar as seguintes:

- Criação de um sistema de controlo de documentos e registos;
- Definição de competências e descrição de funções;
- Procedimentos e instruções de trabalho, referentes a diferentes actividades como, pesagem, produção, enchimento, embalagem, manutenção, armazenamento e controlo analítico;
- Registo e controlo de todas as formações realizadas/recebidas, quer internamente quer externamente, assim como a demonstração da eficácia dessas mesmas formações, sob a forma de inquéritos, ou até mesmo sob a forma de fichas de avaliação.

De uma forma geral todas as Validações, Qualificações, metodologias a serem utilizadas e critérios a serem aplicados podem ser encontrados num Plano Mestre Geral. Tal como o Plano Mestre Geral, também os protocolos e relatórios de qualificação de desenho, instalação, operação e de desempenho, são parte integrante

e fundamental num SGQ, bem como todos os procedimentos associados, que dinamizem a interacção prática entre a Eficácia, Qualidade e Segurança do produto.

Para que tal seja possível, propõe-se a utilização da ferramenta “Quality by Design” (QbD), mas direccionada para toda a organização, em vez da sua tradicional utilização – Produção e produto final.

A utilização desta ferramenta pressupõe um profundo conhecimento e entendimento de todas as etapas associadas ao processo produtivo, desde a recepção das matérias-primas utilizadas, até ao embalamento do produto final, passando pela manutenção e controlo analítico tendo sempre em conta o risco associado a cada operação.

O QbD é uma ferramenta bastante importante para que sejam colocados no mercado produtos com qualidade, de uma forma mais fácil, mais rápida, mais segura e eficaz mas também com um menor custo. Esta ferramenta serve não só para a qualidade do produto, mas também para a segurança e eficácia de toda a organização.

A utilização do “Quality by Design”, tem como principal objectivo, tornar a empresa mais rentável e lucrativa, com uma maior flexibilidade, maior facilidade de adaptação a mudanças, conseguindo assim um aumento de competitividade.

Outras ferramentas que poderão ser utilizadas pela empresa são por exemplo, o 6-sigma e o PAT para realinhar toda a informação correspondente a cada produto e do seu processo envolvente, obtendo assim um conhecimento mais detalhado, levando à optimização de toda a empresa.

Reflectindo na definição de “Quality by Design” verifica-se que tudo o que se faz para a promoção da segurança, da eficácia e da qualidade seja de uma forma directa ou indirecta, provoca automaticamente uma melhoria parcial ou total do sistema e consequentemente do produto.

Na Tabela 1 podem ser observadas e comparadas as principais diferenças entre o método tradicional de controlo e garantia de um processo farmacêutico, e a utilização do “Quality by Design”.

Tabela 1: Comparação entre métodos ⁽¹⁾

Aspectos	Tradicional	QbD
Desenvolvimento farmacêutico	Empírico: tipicamente com experiências univariáveis.	Sistemático, experiências multivariadas.
Processo de produção	Fixo.	Ajustável: com Design Space e oportunidades de inovação (PAT).
Controlo de processos	Testes em que é necessário parar o processo de fabrico, e com uma resposta lenta.	Utilização PAT para feedback e feed forward em tempo real.
Especificações do produto	Médias primárias do controlo de qualidade, obtidas por análise de dados.	Parte da estratégia de controlo da qualidade, baseado na performance do produto (segurança e eficácia).
Estratégia de controlo	Maioritariamente por testes no produto intermediário e produto acabado.	Baseado no risco.
Gestão do ciclo de vida	Reactivo a problemas e OOS; são necessárias alterações pós-aprovação de lotes.	Melhoria contínua.

CAPÍTULO 2: CONCEITOS GERAIS

2. CONCEITOS GERAIS

2.1. BREVE HISTÓRIA DOS SISTEMAS DE GARANTIA DA QUALIDADE

Os Sistemas de Garantia da Qualidade, permitem um acompanhamento constante dos parâmetros de qualidade na produção (garantindo a qualidade e conformidade das matérias-primas, equipamentos, produtos e serviços associados à produção), assim como na gestão de uma organização, garantindo que os seus objectivos estão a ser atingidos, visando sempre o cumprimento das exigências regulamentares.

Os Sistemas de Garantia da Qualidade, asseguram que o produto é o adequado para a finalidade pretendida, e sempre que ocorra algum desvio, este será sujeito a investigação, para que possa ser determinada a causa e sejam tomadas medidas para que não volte a acontecer. Acima de tudo, o SGQ tenta evitar a ocorrência de desvios, com a utilização de medidas preventivas.

Mas o Sistema de Garantia de Qualidade, não foi sempre como o conhecemos actualmente. Só a partir da 2ª Grande Guerra Mundial, é que se tornou evidente a necessidade de efectuar um Controlo da Qualidade de uma forma melhorada, pois foi nessa altura que começou a produção em massa, até essa altura os SGQ apenas efectuavam inspecções, detecções de desvios e correcção dos desvios detectados.⁽²⁾

Até 1960 não existia grande controlo nos medicamentos, e a maioria dos países não possuía registo dos medicamentos produzidos. Foi só por volta de 1960/70 que houve um aumento exponencial de leis, regulamentos e directrizes para avaliar a qualidade, eficácia e segurança de novos medicamentos. A partir desta data a indústria percebeu que deveria dispensar um pouco mais de tempo e dinheiro antes de lançar para o mercado novos medicamentos.⁽³⁾

Foi a partir desta data que se começaram a desenvolver as Boas Práticas de Fabrico e a criação de orientações em diversos países, até a criação de orientações comuns e partilhadas e surgiram organizações e agências regulamentares como a EMA – European Medicines Agency, a ICH - International Conference on Harmonisation e a

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Schem.

2.2. OBJECTIVOS DA GARANTIA DA QUALIDADE

Tendo em conta as GMPs, o produto tem de reunir todas as condições para que cumpra todos os requisitos de aprovação de AIM. Todos os produtos produzidos devem ser controlados para garantir a sua qualidade, segurança e eficácia. ⁽⁴⁾

A Garantia de Qualidade tem como objectivo manter todas as actividades relacionadas com a qualidade registadas e documentadas, e todos os desvios que ocorram deverão ser investigados e justificados. E, caso se aplique, deverão ser tomadas medidas correctivas. Assim o produto só deverá ser libertado para o mercado, após todos os requisitos de qualidade serem verificados e aprovados pela pessoa responsável.

Um bom *Sistema de Garantia da Qualidade*, para além do cumprimento de todos os requisitos regulamentares, efectua auditorias externas e internas (ou auto-inspecções), para assim garantir que todas as informações e operações estão a ser devidamente registadas e documentadas, que toda a informação é rastreável, demonstrando assim a qualidade e confiança do produto. ⁽⁵⁾

2.3. GMPs VERSUS ISO

A norma ISO 9000, diz respeito à gestão da qualidade, pode ser aplicada a empresas em geral, qualquer que seja o seu tipo de produção ou dimensões. Estas normas estabelecem requisitos que auxiliam a melhoria dos processos internos.

A monitorização do ambiente de trabalho, a verificação da satisfação dos clientes, colaboradores e fornecedores, são factores que ajudam o processo para a melhoria do sistema de uma forma contínua.

Esta norma é aplicável a campos distintos como por exemplo, materiais subsidiários, matérias-primas, produtos, processos e serviços.

A adopção das normas ISO, é vantajosa para as empresas uma vez que lhes confere maior organização, produtividade e credibilidade, aumentando a sua competitividade nos mercados nacional e internacional. ⁽⁶⁾

As GMPs são orientações de práticas e sistemas necessários a serem implementados na Indústria Farmacêutica, de forma a abranger o fabrico de produtos farmacêuticos e matérias-primas, mas também descrevem os aspectos de produção e ensaios que possam ter impacto directo ou indirecto na qualidade do produto. ⁽⁷⁾

2.4. CONCEITO DE QUALITY BY DESIGN

O QbD é um conceito muito recente na Indústria Farmacêutica, e por esse motivo é bastante questionado no que diz respeito aos custos associados à sua implementação, assim como aos benefícios resultantes da sua implementação na empresa.

O principal conceito de QbD é a demonstração por parte da empresa de um conhecimento aprofundado de todos os processos envolvidos não só no fabrico de determinado produto, mas em todas as etapas envolvidas. Ao conseguir aplicar este conceito, a empresa demonstra a capacidade em lidar com outros processos similares.

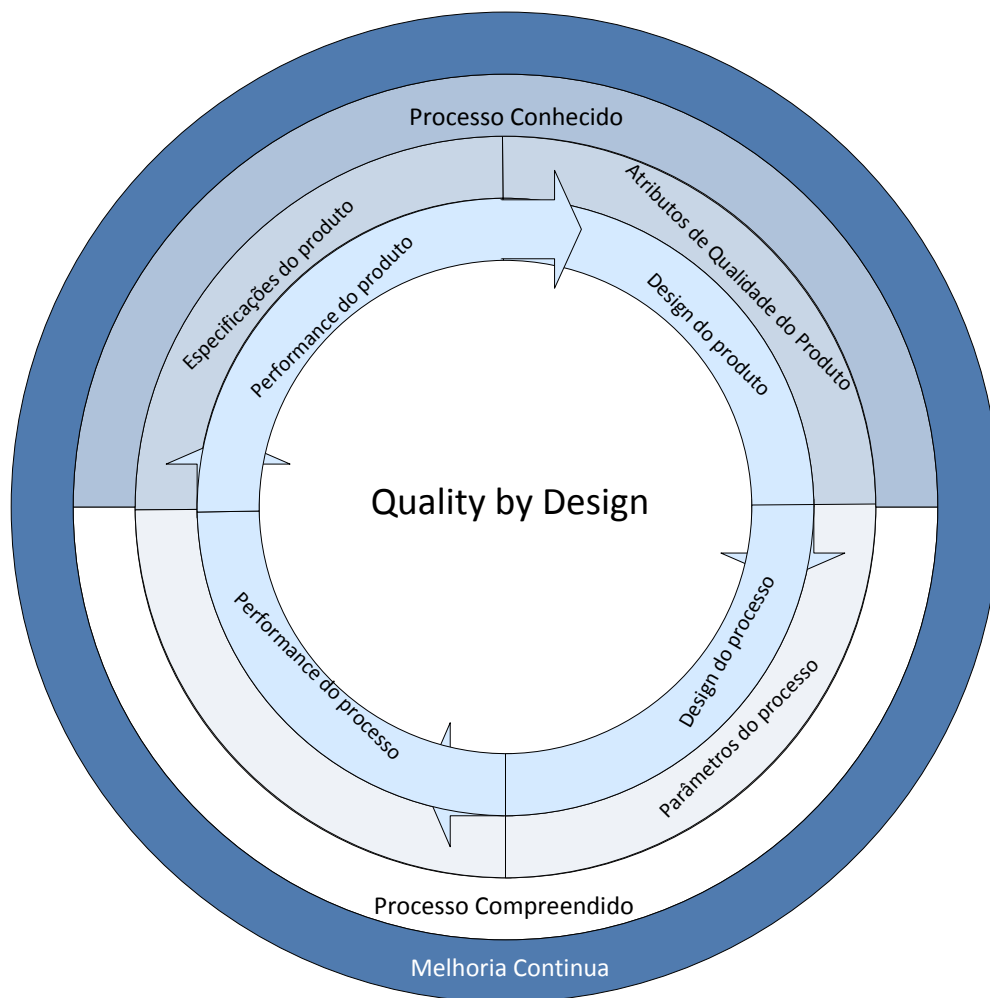
Para determinar este profundo conhecimento, é necessário conhecer o impacto das matérias-primas utilizadas, dos equipamentos, das infra-estruturas, dos métodos de análise e dos parâmetros dos processos de produção. Com o conhecimento adquirido sobre o impacto de todos os parâmetros envolvidos nos processos, é possível identificar e controlar a variabilidade do mesmo, e a empresa pode garantir que o produto acabado vai de encontro com as necessidades do paciente, que é o cliente final.⁽¹⁾

Para que a empresa consiga implementar o QbD com sucesso, necessita de criar uma equipa multidisciplinar, que possua pessoas com conhecimentos e estejam interligadas desde o Departamento de Investigação e Desenvolvimento (se existir), passando pela Manutenção, Produção, Controlo da Qualidade e Assuntos Regulamentares.

A existência de uma equipa multidisciplinar é fundamental, para que a implementação do *Sistema de Garantia da Qualidade*, pois assim garante-se que todas as actividades mesmos que as que não estão directamente relacionadas com a produção foram contempladas.⁽⁸⁾

De um modo geral o QbD, pode ser representado de uma forma esquemática, como apresentado na Figura 1:

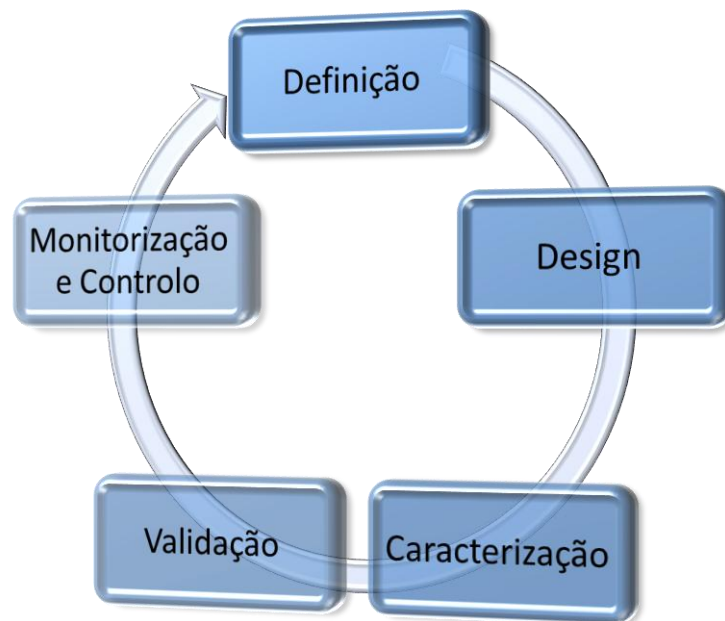
Figura 1: Esquema genérico do QbD⁽⁸⁾



Utilizando o QbD para a determinação dos atributos críticos à qualidade (CQAs) justifica por si só a utilização de dados já conhecidos do sistema de produção e organizacional da empresa.

QbD significa desenho e desenvolvimento de processos de produção para um determinado produto, mas também pode ser aplicado na implementação de *Sistemas de Garantia da Qualidade*. Assim a Figura 2 mostra as diferentes etapas do ciclo de vida de um processo farmacêutico.⁽⁸⁾

Figura 2: Ciclo de vida de um processo farmacêutico ⁽⁸⁾



Nos Sistemas de Garantia da Qualidade que são concebidos tendo em conta o “Quality by Design”, e que utilizem o conceito de Design Space, a decisão de quais os Atributos Críticos à Qualidade (CQAs) e dos Parâmetros Críticos do Processo (CPPs), a serem controlados, é da responsabilidade da empresa. Apesar de ser da responsabilidade da empresa a decisão dos CQAs e dos CPPs, estes têm de estar sempre de acordo com as exigências regulamentares. ⁽⁹⁾

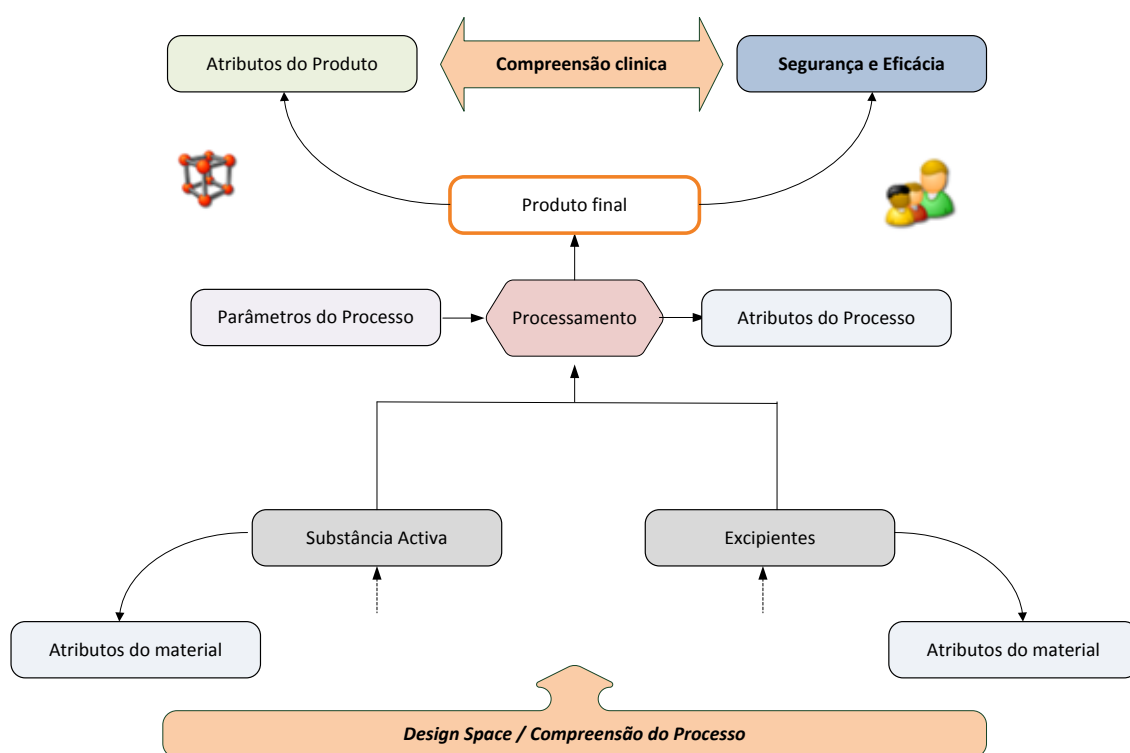
Em resumo o QbD relaciona os diferentes CQAs e CPPs dando origem a uma justificação racional e científica para os critérios de aceitação propostos e para uma libertação de produto, em que todos os ensaios que se mostrem desnecessários não tenham sido efectuados. Assim, a empresa evita o aumento desnecessário dos custos de produção sem comprometer a conformidade do produto.

No caso da Food and Drug Administration (FDA), as submissões dos produtos farmacêuticos que utilizam como ferramenta de qualidade o QbD, são submissões com informações “mais científicas”, o que permite uma maior rapidez na sua aprovação. ⁽¹⁰⁾

2.5. DESIGN SPACE

Tal como o QbD, também o Design Space (DS) pode ser transposto para a Qualidade. O conceito de Design Space, é talvez a ferramenta que a Indústria Farmacêutica compreende e conhece melhor. Uma vez estabelecidos os critérios de aceitação dos CQAs, o DS pode ser utilizado para definir os critérios de aceitação da variabilidade dos parâmetros do processo.⁽⁸⁾

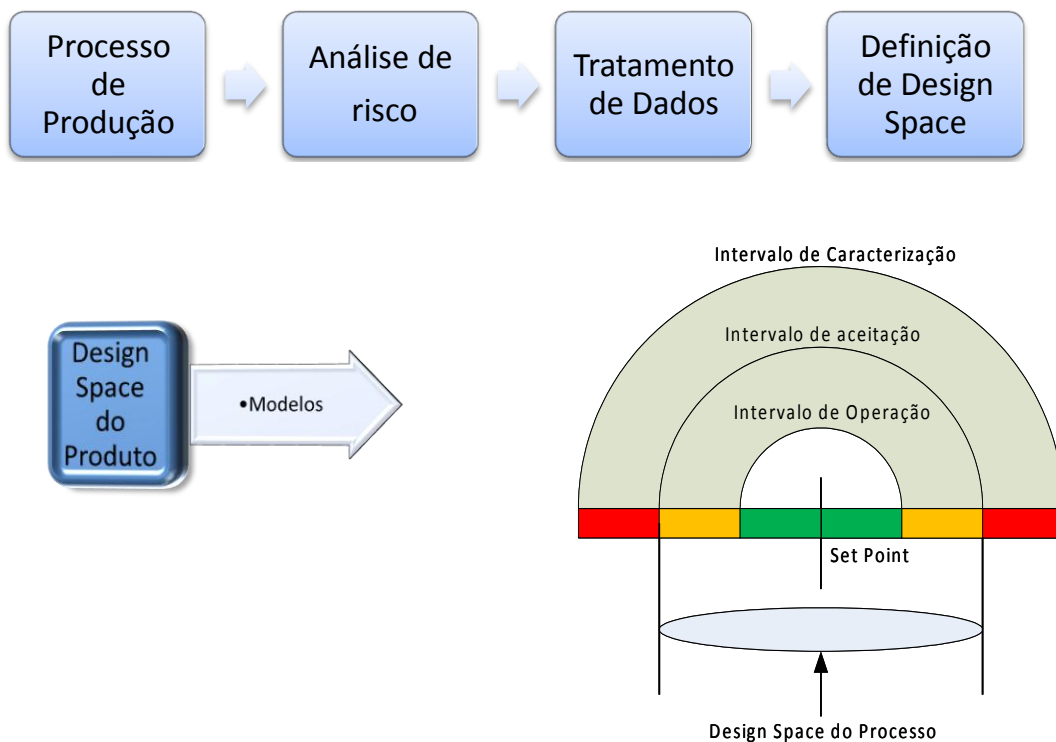
Figura 3: Esquema síntese do Design Space⁽⁸⁾



A utilização do DS é muito importante para garantir uma boa implementação de um Sistema de Garantia da Qualidade robusto.

A Figura 4 exemplifica de uma forma genérica os passos e critérios definidos durante a utilização do “Design Space”.

Figura 4: Design Space ⁽⁸⁾



2.6. NORMAS

A Indústria Farmacêutica utiliza várias *normas*, como orientação para a obtenção de um produto com qualidade, eficácia e segurança. As *normas* ajudam a criar e manter um *Sistema de Garantia da Qualidade*, que cumpra todas as exigências regulamentares, assegurando a focalização no trinómio Qualidade / Eficácia / Segurança.

Todas estas *normas* têm origem em directivas comunitárias como por exemplo: ⁽¹¹⁾

- Directiva comunitária 2003/94/EC de 8 de Outubro 2003. Nesta directiva estão presentes os princípios e orientações para as GMPs no que diz respeito a produtos, assim como na investigação e desenvolvimento de medicamentos de uso humano;
- Eudralex volume 4 – EU, são *normas* para as GMPs no que diz respeito à produção de medicamentos para uso humano e veterinário.

As *normas* podem ser obtidas a partir de diferentes fontes:

- ICH – International Conference on Harmonisation;
- Eudralex - Good Manufacturing Practices;
- PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme.

Todas as *normas*, independentemente da origem, têm como principal objectivo, a qualidade / segurança / Eficácia do produto, dando enfoque à melhoria contínua dos processos de qualidade.

2.6.1. GMP/BPF

As GMP/BPF são uma parte integrante da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são produzidos e controlados de uma forma consistente, de forma a cumprir com os parâmetros de qualidade associados à função que irá desempenhar e de acordo com a AIM. As GMP/BPF são destinadas principalmente com o intuito de diminuição dos riscos inerentes à produção farmacêutica.

Os riscos de produção, são de vários tipos e fontes, estando entre eles, os desvios ao processo de validação, e as falhas nos equipamentos, mas a WHO – World Health Organization indica como principais causas a contaminação cruzada, ou utilização de materiais desadequados.

Para o cumprimento das GMP/BPF: ⁽¹²⁾

- Os todos os processos de fabrico devem ser bem definidos, e devem ser frequentemente revistos, e demonstrar robustez, reprodutibilidade e conformidade com as especificações definidas;
- Serem realizadas validações e qualificações adequadas;
- Deverão ser disponibilizados recursos como por exemplo:
 - Pessoal qualificado que deverá ter competências e formação adequada à função desempenhada;
 - Existência de procedimentos e instruções aprovadas;

- Zonas de armazenamento e transporte adequados;
- Equipamentos adequados;
- Etc.
- Os procedimentos e instruções deverão estar escritos de forma clara;
- Os operadores deverão ter treino adequado de modo a seguir de forma correcta as instruções e procedimentos;
- Devem ser registadas todas as observações e dados obtidos durante o fabrico e ensaios analíticos demonstrando assim o seguimento dos procedimentos operativos.

2.6.2. ICH

A harmonização dos requisitos regulamentares foi lançada pela Comunidade Europeia (CE), na década de 1980, pois foi nesta altura que a CE começou a desenvolver um mercado único para os produtos farmacêuticos. Mas foi durante a conferência da OMS sobre autoridades para o medicamento realizada em Paris no ano de 1989, que se começaram a materializar os planos específicos para a harmonização.

O nascimento do ICH ocorreu numa reunião em Abril de 1990, organizada pela Federação Europeia de Indústrias e Associações Farmacêuticas (EFPIA). Nesta reunião, os representantes das agências reguladoras e associações industriais da Europa, Japão e os EUA, que inicialmente teria sido agendada para planear uma conferência internacional, mas acabaram por ser discutidas as implicações e os termos de referência ICH.⁽³⁾

Destas discussões surgiram orientações como é o caso das normas ICH Q8 – Pharmaceutical Development, Q9 – Quality Risk Management e Q10 – Pharmaceutical Quality System, são encaminhadas para um Sistema de Garantia de Qualidade, mais robusto do que as organizações que não seguem qualquer destas normas. Estas normas orientam as organizações no sentido da implementação de todos os seus sistemas e processos seguindo o QbD.⁽¹³⁾

2.6.3. PIC/S

As PIC/S são um conjunto de dois instrumentos internacionais entre os diversos países e as autoridades de inspecção farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Convention e Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), que em conjunto providenciam uma cooperação activa e efectiva no campo das GMP/BPF.

A principal missão das PIC/S é “conduzir o desenvolvimento internacional, implementação e manutenção das Boas Práticas de Fabrico e sistemas de qualidade na área dos produtos farmacêuticos”. ⁽¹⁴⁾

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

A organização onde foi efectuada a implementação do *Sistema de Garantia da Qualidade*, ao qual se refere esta dissertação, é uma organização que produz cosméticos, dispositivos médicos, medicamentos oftalmológicos e dermatológicos.

Quando se efectua uma mudança de instalações, à que garantir a manutenção da qualidade, da eficácia e da segurança do produto, controlar os custos, mas também a melhoria contínua de todos os processos envolvidos no controlo e produção. A aplicação do “Quality by Design” é um meio para atingir este fim.

A pensar nas mudanças de instalações, a organização, concebeu alguma documentação entre a qual estão incluídos:

- O Plano Mestre Geral (PMG), que tal como o nome indica, é um plano que fornece orientações para as validações e qualificações que devem ser realizadas em que áreas, processos e equipamentos;
- Protocolos de Qualificação de Instalação, Design, Operação e Performance;
- Os Procedimentos Operativos são linhas orientadoras onde são indicados ensaios analíticos a serem realizados para cada produto, matéria-prima, ou até mesmo equipamento.

Todas as operações realizadas, são alvo de registo, e controlo documental. A utilização de ferramentas como o QbD, não impede a realização de validações aos processos de fabrico, onde se tem em atenção as operações mais críticas, efectuando nessas zonas um controlo mais rígido. Também os métodos analíticos são validados, garantindo a conformidade e robustez dos dados obtidos, aumentando assim o grau de confiança nos resultados.

O Plano Mestre Geral, é desenvolvido por uma equipa multidisciplinar, com o envolvimento de todas as áreas activas nos processos produtivos e de controlo.

A elaboração dos Protocolos de Qualificação é uma etapa muito importante na mudança de instalações, pois assim, a organização tem a certeza que nenhuma

característica é esquecida (localização, ensaios e limites suportados por cada equipamento, ensaios a serem realizados, etc.).

3.1. SISTEMATIZAÇÃO DAS NORMAS POR ASSUNTO/TEMA

Sistematizando todas as *normas* envolvidas na Indústria Farmacêutica, e com o intuito de efectuar uma boa interpretação e análise das mesmas, foi construída a Tabela 2.

Nesta tabela, podem ser observadas as várias áreas abrangidas pelas diferentes normas. Foram colocadas as normas das diferentes fontes referidas anteriormente. É possível verificar a referência às Farmacopeias, pois é uma ferramenta obrigatória nos processos de controlo nos laboratórios farmacêuticos.

Tabela 2: Normas ICH, GMPs e PIC/S

	Normas					
	ICH	Capítulos	CE	Capítulos	PIC/S	Capítulos
Equipamentos	Q1B	1B	Eudralex, Vol. 4	3.10	PE 009-9	3.3
	Q7	5				3.10
						3.41
						Anexo 1; 56-60
						Anexo 9; 1-3
Definições	Q1D		Eudralex Vol. 4	1.1	PE 009-9	1.1
	Q2	Parte II		1.3		1.2
	Q6A	2	CPMP/QWP/2054/03			1.3
		3.1.1				1.4
	Q8	3				1.5
						6
Métodos estatísticos / Decisão/Análise	Q1A	2.1.9/2.2.9				
	Q1E	1.2				
	Q1E	2.2				
	Q1E	2.3				
	Q1E	2.6				
	Q1F					
	Q2	2				
	Q3C	3.3				
Pessoal / Responsabilidades	Q7	2	Eudralex, vol 4	2.1	PE 009-9	2.1
		3		2.2		2.2

	Normas								
	ICH	Capítulos	CE	Capítulos	PIC/S	Capítulos			
				2.4		2.5			
				Anexo 8		2.6			
				2.7					
				Anexo 1; 36-45					
Departamento (Funções)				PE 009-9	1.3				
Impurezas	Q3A								
Matérias-primas	Q1A	2.1.4/2.2.4	Eudralex volume 4	3.13	PE 009-9	5.25			
		2.1.9/2.2.9		3.22		5.26			
	Q3A	6		5.26		5.27			
	Q3C	3.1		anexo 8 pto 2		5.28			
		4	CPMP/SWP/QWP/4446/00	Anexos		5.30			
	Q7	4.2					5.31		
		4.3					5.32		
									5.33
									5.34
									6.20
Critério aceitação	Q1A	2.1.6							
		2.1.7							
		2.1.9/2.2.9							
	Q1F								
	Q3A	5							
		4							
Q3B	2								
Especificações / Requerimentos	Q3C	3	CPMP/SWP/QWP/4446/00	4.3.1	PE 009-9	4.10			
	Q1A	2.1.5/2.2.6				4.11			
	Q2	3				5.12			
Infra-estruturas	Q7	4			PE 009-9	3.12			
		4.14				3.13			
							3.14		
							3.15		
							Anexo 1		
Condições de Armazenamento	Q1A	2.1.7/2.2.7	Eudralex volume 4	3.9	PE 009-9	3.3			
	Q1F			3.18		3.8			
	Q1B	2		3.19		4.16			
	Q7	7.4		3.21		5.7			
		9				5.30			
		10				5.48			
							Anexo 19; 3		
						Anexo 19; 5			

	Normas								
	ICH	Capítulos	CE	Capítulos	PIC/S	Capítulos			
Validações	Q7	12	CPMP/QWP/848/96		PE 009-9	5.21			
	Q1B	2	Eudralex volume 4	anexo 15 pto 2		Anexo 15			
				anexo 15 pto 3					
				anexo 15 pto 4					
Documentação	Q3A	3	Eudralex, vol 4	cap 4	PE 009-9	4.3			
		4		cap. 6 pto 6.7		4.8			
		5				4.16			
	Q7	2				4.17			
		7				4.18			
		6				4.19			
		12.2				4.20			
						4.21			
						4.22			
						4.23			
						4.28			
						4.29			
						5.29			
						6.7			
	6.17								
	Condições ambientais	Q1A	2.1.10				PE 009-9	5.35	
	Procedimentos operativos	Q1A	2.1.2/2.2.2	Eudralex volume 4		cap. 6 pto 6.11	PE 009-9	4.15	
2.1.5/2.2.5			Anexo 8 pto 5		5.9				
2.1.6/2.2.6			anexo 9 pto 4		Anexo 1 pto 69				
2.1.9/2.2.9			anexo 9 pto 8						
Q1B		1C	Farmacopeias						
		2							
		2A							
		3							
Q2		2							
Q3B		3							
Q3C	3.4								
Reclamações			Eudralex volume 4	cap. 8 pto 8.2	PE 009-9	8.1			
				cap. 8 pto 8.3		8.2			
						8.3			
						8.4			
						8.5			
Auditorias internas	Q7	2.4	Eudralex volume 4	cap.9	PE 009-9	9			
				cap.9 pto 9.2		9.2			
				cap. 9 pto 9.3		9.3			

Numa primeira análise à Tabela 2, e comparando as diversas fontes (ICH, GMP/BPF e PIC/S), verifica-se que as normas ICH Q1A – Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1E – Evaluation of Stability Data, Q1F – Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, Q2 – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q3C – Impurities: Guideline for Metal Impurities e Q9 – Quality Risk Management são as mais específicas no que diz respeito a tratamento estatístico. Já no que se refere a impurezas, a ICH Q3 seja a ICH Q3A – Impurities in New Drug Substances, ICH Q3B – Impurities in New Drug Products, ICH Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents ou ICH Q3D – Impurities: Guideline for Metal impurities.

3.2. CONSIDERAÇÕES A TER NAS LEITURAS DAS NORMAS ICH

Com a leitura atenta das normas, e a construção da Tabela 2 constatou-se que as ICH Q1A - Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1B – Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances, Q1C – Stability Testing for New Dosage Forms, Q1D – Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1E - Evaluation of Stability Data ou Q1F - Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, são todas referentes a ensaios de estabilidade. Apesar de todas estas normas, estarem estritamente ligadas a ensaios de estabilidade, a ICH Q1A é a mais específica delas todas, dando indicações acerca dos critérios de aceitação, etc.

Relativamente à ICH Q2 verificou-se a divisão em duas partes, sendo a part II a explicação dos ensaios que são referenciados na part I.

As ICH Q3A e Q3B são em tudo iguais com a diferença de a primeira ser para as substâncias activas e a segunda para o produto acabado.

3.3. CONSIDERAÇÕES A TER NAS NORMAS GMP/BPF

As *normas* EU, que foram estudadas para a realização desta dissertação, foram as que estão presentes no volume 4 – Good Manufacturing Practice, pois são as que se referem especificamente na produção de medicamentos para uso Humano e veterinária.

No capítulo 2 podem ser observadas as orientações base para as funções e responsabilidades de cada departamento.

Também as *normas* comunitárias têm um capítulo para as regras a serem seguidas no que diz respeito à localização dos equipamentos mais críticos, assim como o cuidado a ter com os mesmos, uma vez que estes têm impacto directo ou indirecto na qualidade do produto e consequentemente de toda a organização.

O capítulo 5, refere-se de uma forma geral aos cuidados e atenções a ter nos diversos campos que envolvem a produção, entre eles estão validações (equipamentos e processos), qualificações, matérias-primas, operações de processamento e embalagem, materiais de acondicionamento aconselhados, produto acabado.

Os parágrafos anteriores faziam referência a capítulos presentes na parte I do volume 4 das *normas* comunitárias. Foi dada uma maior atenção à part I, pois esta é direccionada para a produção de produtos farmacêuticos, enquanto a part II é direccionada para a produção de Substâncias activas.

No que diz respeito aos anexos das GMP/BPF, aquele que requereu maior atenção foi o anexo I – Manufacture of Sterile Medicinal Products, pois a produção de produtos estéreis é mais exigente, tendo as salas onde são produzidos classificação própria e muito rígida.

Também o anexo 15 – Qualification and Validation, foi estudado com mais atenção, pois dá orientações precisas da melhor forma para efectuar as validações e qualificações, bem como o change control.

3.4. CONSIDERAÇÕES A TER NAS NORMAS PIC/S

Relativamente às PIC/S, a que melhor se enquadra nesta dissertação e nos processos abrangidos pelo *Sistema de Garantia de Qualidade*, é a PE 009-9 – “Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products”, apesar de também existirem outras duas *normas* que são úteis na implementação do *SGQ*, como por exemplo, as PE 010-3 – “PIC/S Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments”, e as PI 005-3 – “Guidance on parametric release”, que não serão utilizadas nesta dissertação, pois já nos dão indicações mais específicas para quando um *SGQ* já se encontra implementado, na sua totalidade, e são oportunidades de melhoria do sistema.

É possível verificar a existência de definições no início de cada subcapítulo, referentes às competências de cada departamento. Assim como a influência que cada função departamental tem no produto.

Após a leitura das *normas* comunitárias, verifica-se que no geral, a parte I da PIC/S PE 009-9, é em tudo semelhante às *normas* comunitárias, em que cada ponto da PIC/S corresponde a um capítulo das *normas* comunitárias.

3.5. COMPARAÇÃO ENTRE NORMAS

Tendo sido concluída a leitura individual de cada *norma*, e da sistematização por assunto, foi necessário efectuar uma análise às orientações fornecidas em cada uma delas. Tal é possível verificar nos subcapítulos apresentados de seguida.

3.6.1. MATÉRIAS-PRIMAS

Na Tabela 2, no campo matérias-primas, foram englobadas as *normas* referentes a substâncias activas, excipientes, impurezas, reagentes, etc. As amostragens também foram introduzidas neste campo, por uma questão de simplificação da análise das mesmas.

Analisando as *normas* presentes na Tabela 10, Anexo II, verificou-se a necessidade de criar as seguintes divisões para a construção da proposta de *norma*:

- Solventes;
- Impurezas;
- Aquisição;
- Reagentes;
- Utilidades;
- Água;
- Amostragens.

Para cada um destes temas foi verificada qual a norma mais exigente, e que ao mesmo tempo abranja todas as exigências regulamentares.

3.6.2. DOCUMENTAÇÃO

A existência de documentação é muito importante, pois é através da documentação que a organização tem a possibilidade de evidenciar todas as acções tomadas, assim como garantir a rastreabilidade de todos os processos, sejam eles produtivos, de controlo ou administrativos.

Este capítulo foi dividido em oito temas:

- Controlo da Qualidade;
- Procedimentos analíticos
- Embalagem e material subsidiário

- Produção
- Amostragem
- Validações
- Performance
- Matérias-primas.

Tal pode ser verificado na Tabela 11, anexo II

3.6.3. ESPECIFICAÇÕES E REQUERIMENTOS

Tal como para as matérias-primas, também as *normas* que constam da Tabela 12, anexo II, a foram divididas por dois temas:

- Estudos de estabilidade;
- Media fill;
- Metais pesados.

Pois são estes os temas que mais se evidenciam e que contêm mais informações no conteúdo das *normas*, mas também são os mais exigentes, no cumprimento das exigências regulamentares.

3.6.4. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO, AMOSTRAGEM, E EMBALAGEM

Tal como este subcapítulo indica, estas *normas* foram divididas em três assuntos, que constam na Tabela 13, anexo II:

- Armazenamento;
- Amostragem;
- Embalagem.

O intuito destas *normas* é a manutenção de um armazenamento com zonas bem distintas, para que não haja contaminação de materiais, ou seja deverá haver uma boa

segregação dos mesmos. Também nas salas de amostragem, assim como as quantidades a serem amostradas deverão estar bem definidas em procedimentos operativos para que quem os aplica tenham o conhecimento necessário.

Quando se estão a estudar as várias características do produto e da embalagem a ser utilizada, deverá ser tida em conta a interacção entre os possíveis materiais que compõem a embalagem e o produto a ser embalado.

3.6.5. CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

No que diz respeito aos critérios de aceitação estes foram divididos em três pontos, como se encontra na Tabela 14, anexo II:

- Intervalos de aceitação;
- Resultados analíticos;
- Produtos de Degradação.

Estes três pontos estão interligados, pois os intervalos de aceitação dizem respeito aos resultados analíticos e aos produtos de degradação. São valores máximos e mínimos que os ensaios devem ter para que cumpram as exigências regulamentares, e para que a organização possa garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto que está a comercializar.

3.6.6. PROCEDIMENTOS OPERATIVOS

Os procedimentos operativos, são ferramentas muito importantes numa organização, pois é neles que estão contidas orientações para a realização de todos os ensaios e operações a serem realizados. Por este motivo construiu-se a Tabela 15, presente no anexo II, onde se sistematizaram os itens da norma:

- Ensaios em condições de stress;

- Amostragem;
- Instruções de produção;
- Ensaios de CPF e CPA;
- Solventes residuais
- Procedimentos de validação

3.6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para se efectuar a análise estatística, geralmente recorre-se a ferramentas estatísticas, e ferramentas matemáticas. Esta análise pode servir por exemplo para determinar a validade de um produto.

Por este motivo dividiu-se em quatro pontos:

- Ferramentas;
- Extrapolação;
- Cálculo do limite de solventes
- Linearidade

Estas normas podem ser consultadas na Tabela 16, do anexo II.

3.6.8. EQUIPAMENTOS

Os equipamentos também se encontram abrangidos pelas *normas*, pois existem especificações no que diz respeito aos materiais a serem utilizados na sua construção, assim como a sua localização, poder ser um factor determinante para evitar a contaminação cruzada e outro tipo de contaminações no produto.

Assim dividiram-se as *normas* dos equipamentos em quatro temas, que podem ser visualizados na Tabela 17, anexo II:

- Produção;

- Utilidades;
- Salas limpas;
- Transfegas.

3.6.9. VALIDAÇÕES

As validações são uma parte integrante e muito importante num *Sistema de Garantia da Qualidade*. É através das validações que se prova que os métodos analíticos, e os processos de produção, etc, são os correctos e que nos fornecem dados fidedignos e nos quais se pode confiar. Assim dividiu-se a validação em três pontos:

- Passos de um processo produtivo e/ou métodos analíticos;
- Ensaio físico-químico;
- Planeamento.

(ver Tabela 18, anexo II)

3.6.10. DEFINIÇÕES

Nestes capítulos das *normas*, são indicadas as funções correspondentes a cada departamento e o que se pode entender por cada assunto referido na Tabela 19, do anexo II.

As definições foram divididas em vários pontos:

- Controlo da Qualidade;
- Garantia da Qualidade;
- Boas Práticas de Fabrico;
- Procedimentos Operativos;
- Gestão de Risco;
- Revisão da Qualidade.

3.6.11. PESSOAL E RESPONSABILIDADES

Tal como noutras indústrias, também a Indústria Farmacêutica segue normas que definem as responsabilidades de cada departamento, as funções desempenhadas por cada colaborador, e dá particular ênfase à responsabilidade da direcção técnica.

As normas referentes a este tema, podem ser observadas na Tabela 20, anexo II.

3.6.12. RECLAMAÇÕES

As reclamações podem chegar por várias vias e de várias fontes. Podem ser comunicações directas feitas por um médico, podem provir de um utente que reporte um efeito adverso, ou pode até mesmo ser o farmacêutico a comunicar algum efeito que um cliente tenha referido.

As reclamações que chegam à organização, devem seguir o tratamento mencionado no procedimento operativo.

Todas as decisões, ensaios e resultados obtidos resultantes de uma reclamação, deverão ser devidamente documentadas e aprovadas pela pessoa responsável. Também deverá ser dada uma resposta à entidade que efectuou a reclamação informado das conclusões resultantes da investigação.

Esta informação pode ser visualizada no anexo II, Tabela 21, onde se encontram as transcrições das *normas* obtidas através das diferentes fontes.

3.6.13. AUDITORIAS INTERNAS

As auditorias internas são uma ferramenta importante do *Sistema de Garantia da Qualidade*, pois ajudam a diagnosticar se estão a ser cumpridos os procedimentos, os critérios de aceitação e permite identificar oportunidades de melhoria.

Estas auditorias devem ser realizadas em todos os departamentos, pela bolsa de auditores internos. Esta bolsa, deve ser multidisciplinar, e deve ter formação adequada ao desempenho da função.

Estas e outras informações contidas nas *normas*, podem ser visualizadas no anexo II, Tabela 22.

3.6.14. INFRA-ESTRUTURAS

Quando se está a pensar no “*Design*” dos edifícios e salas, deve ser dada uma maior atenção às zonas de produção e de controlo, e em particular às salas limpas. Nesta fase, a localização das salas e dos equipamentos, deve ser concebido para evitar o cruzamento de pessoas que circulam em zonas com outro tipo de classificação (zonas limpas e zonas sujas), as contaminações cruzadas, e as trocas de materiais.

Quando são pensadas as áreas atribuídas a cada sala, deve-se ter em conta o tamanho e características do ou dos equipamentos a instalar no seu interior, assim como a função a que se destinam.

Como linhas orientadoras para a determinação destas características na construção da proposta de *norma*, foi necessária a consulta do anexo II, Tabela 23.

Após a conclusão da análise comparativa das *normas* obtidas através das diferentes fontes, e da verificação das particularidades e exigências de cada uma, é proposta uma *norma* que reúna toda a informação presente nas diferentes normas estudadas.

A necessidade de construção desta norma, tem como objectivo não só a uma implementação do *Sistema de Garantia da Qualidade*, sem que sejam esquecidas quaisquer exigências, mas também com o intuito uniformizar toda a informação contida nas diferentes *normas*.

A norma proposta, é constituída por diversos capítulos, sendo que cada capítulo se refere a um assunto diferente. Assim, esta *norma* vai conter os seguintes capítulos:

- Definições;
- Infra-estruturas;
- Condições de armazenamento, amostragem e embalagem;
- Equipamentos;
- Documentação;
- Procedimentos operativos;
- Critérios de aceitação;
- Especificações e requerimentos;
- Análise estatística;
- Matérias-primas;
- Validações;
- Reclamações;
- Auditorias Internas;
- Pessoal e Responsabilidades;

Todos estes assuntos são de extrema importância num Sistema de Garantia de Qualidade da Indústria Farmacêutica, não só para garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto, mas também de todo o sistema e organização.

CAPÍTULO 4: PROPOSTA DE NORMA

4. PROPOSTA DE NORMA

4.1. INTRODUÇÃO

A existência de um *Sistema de Garantia da Qualidade*, é muito importante para que a organização assegure um bom posicionamento no mercado, face às exigências regulamentares actuais.

Um *Sistema de Gestão da Qualidade* apropriado, deve combinar os princípios e requisitos dos sistemas de gestão mais recentes, utilizando ferramentas como o “Quality by Design”, o “Design Space”, o “Process Analytical Technology”, focalizando sempre a melhoria contínua, segurança, eficácia e qualidade dos produtos produzidos assim como de todos os processos envolvidos, aliando a satisfação do cliente à realização de auditorias internas e externas, resultando na demonstração de um profundo conhecimento com base científica de todos os processos envolvidos.

Os requisitos presentes nesta *proposta de norma*, são genéricos e bastante flexíveis, fazendo com que sirvam de base de orientação para qualquer organização da Indústria Farmacêutica, independentemente das dimensões da organização, ou do tipo de produtos farmacêuticos que fabrique. Pois tem como intuito satisfazer todas as exigências regulamentares.

4.2. OBJECTIVO

O principal objectivo desta *norma* pode ser traduzido, na implementação de um *Sistema de Garantia da Qualidade*, utilizando ferramentas como o “Quality by Design”, numa perspectiva de melhoria contínua e garantia de qualidade, segurança e eficácia do produto ao longo de toda a sua vida útil. Ao mesmo tempo que ocorre um aumento de competitividade, diminuindo os custos para a organização.

4.3. ÂMBITO

Esta norma aplica-se não só à implementação, mas também à melhoria dos Sistemas de Garantia da Qualidade, presentes na Indústria Farmacêutica.

4.4. NORMA

4.4.1. DEFINIÇÕES

4.4.1.1. GARANTIA DA QUALIDADE

A Garantia da Qualidade é um conceito que abrange todas as áreas que estejam relacionadas directa ou indirectamente com a qualidade do produto. É uma soma de todas as operações efectuadas no interior da organização, com o objectivo de assegurar que os produtos produzidos, cumprem os requisitos e mantêm a qualidade necessária à sua utilização. No entanto, a Garantia da Qualidade também incorpora as Boas Práticas de Fabrico.⁽¹⁰⁾

4.4.1.2. CONTROLO DA QUALIDADE

O Controlo da Qualidade assume uma preocupação com as amostragens, especificações e ensaios, assim como com a documentação e procedimentos de aprovação/rejeição de produto. É no Controlo da Qualidade que se assegura que todos os ensaios necessários para a determinação da qualidade do produto são realizados, e que nenhum produto é aprovado sem que cumpra todas condições de qualidade exigidas.

O Controlo da Qualidade não tem apenas acção nos procedimentos exclusivos do laboratório, mas também deve ser sempre envolvido nas decisões que dizem respeito à qualidade do produto.

Para que a operação de controlo da qualidade seja satisfatória, o departamento controlo da qualidade terá de ser independente do departamento de produção.⁽¹⁵⁾

4.4.1.3. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO

As Boas Práticas de Fabrico, são uma parte integrante da Garantia da Qualidade, pois asseguram que os produtos são produzidos de uma forma consistente e que existem parâmetros standardizados para controlar a sua qualidade, de acordo com os dados referidos na Autorização de Introdução no Mercado (AIM), ou com as especificações do produto. ⁽¹⁵⁾

4.4.1.4. PROCEDIMENTOS OPERATIVOS

Os procedimentos operativos estabelecem um conjunto de ensaios, métodos analíticos e especificações, que devem ser cumpridos na amostragem, na análise de cada matéria-prima, produto acabado, e outros processos desenvolvidos durante a produção.

A demonstração perante as autoridades competentes da conformidade dos resultados obtidos no cumprimento dos procedimentos operativos, significa que o produto, e as matérias-primas utilizadas, estão dentro dos critérios de aceitação estabelecidos para a aprovação dos lotes e subsequente libertação para o mercado. ⁽¹⁶⁾

4.4.1.5. GESTÃO DE RISCO

A gestão de risco é um processo sistemático para a avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do produto. A gestão de risco pode ser feita de uma forma retrospectiva, concomitante e proactiva. ⁽¹⁵⁾

4.4.1.6. REVISÃO DA QUALIDADE

Consiste numa avaliação periódica de todos os produtos, inclusive os produtos utilizados para exportação, e que é conduzida com o objectivo de verificar a robustez e

reprodutibilidade dos processos existentes, da adequação das especificações tanto para as matérias-primas como para o produto acabado, de forma a destacar as tendências e identificar produtos e melhorias de processo. ⁽¹⁵⁾

4.4.2. INFRA-ESTRUTURAS

No que diz respeito à construção/remodelação de infra-estruturas, estas devem ser concebidas para que haja uma boa segregação de materiais e para que não haja movimentação de carga e pessoas de zonas sujas para zonas limpas, evitando assim qualquer tipo de trocas e contaminações.

Quanto à manutenção/reparação das infra-estruturas, equipamentos e utilidades, esta deve ser sempre que possível realizada fora das salas de produção, especialmente nas salas limpas.

4.4.2.1. ZONA LIMPA

A produção de produtos estéreis, deve ser realizada em salas limpas, cuja entrada de pessoal, equipamentos e matérias-primas, deve ser feita através de antecâmaras com controlo de pressão e devidamente classificadas.

As salas limpas devem manter um nível de limpeza apropriado e com características standard, devem ser fornecidas por um sistema de ar previamente tratado por um sistema de filtros.

Todas as operações inerentes à produção em salas limpas devem ser realizadas em salas adjacentes mas também que cumpram as exigências em termos de qualidade do ar.

As operações de produção são divididas em duas áreas distintas:

- Produtos com esterilização terminal;

- Produtos que devem manter a esterilidade em algumas ou até mesmo em todas as etapas de produção – enchimento aséptico.⁽¹⁷⁾

Assim, a classificação destas salas variam em função da produção realizada e de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3: Classificação das salas limpas⁽¹⁸⁾

	<i>Número máximo de partículas por m³ permitido deverá ser igual ou superior ao tamanho indicado</i>			
	<i>Sala em descanso</i>		<i>Sala em operação</i>	
<i>Tamanho</i>	<i>0,5 µm</i>	<i>5,0 µm</i>	<i>0,5 µm</i>	<i>5,0 µm</i>
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Todo o pessoal que trabalhe em salas limpas deve ter formação e treino adequado dado de uma forma regular, nomeadamente no que diz respeito a fardamento, e fabrico em zonas limpas. Esta formação deve também fazer referência à higiene e a elementos básicos de microbiologia.

Quando existe a necessidade da entrada de pessoas externas e sem formação para o interior destas áreas, estas pessoas devem ser acompanhadas por uma pessoa responsável e qualificada e, com conhecimento das medidas a serem tomadas no interior de uma zona limpa, devendo ser tomadas medidas adicionais.

Nestas salas é essencial a existência de elevados padrões de higiene pessoal e de limpeza. Todo o pessoal envolvido na produção de estéreis, deve ser instruído para indicar qualquer acontecimento que possa dar origem a um aumento microbiológico dentro da sala e no produto. Deve efectuar exames médicos de uma forma regular e periódica.

Nas zonas limpas é interdito o uso de relógios de pulso, maquilhagem e jóias. Deve-se trocar de roupa à entrada e à saída da zona limpa, utilizando no interior da zona limpa roupa esterilizada e anti-estática.⁽¹⁷⁾

4.4.2.2. PRODUÇÃO

As áreas de produção devem ser efectivamente ventiladas, efectuando um controlo ao ar nestas salas. Esse controlo deve incluir a temperatura do ar e nos locais em que seja necessário a humidade e o sistema de filtração.

A quantidade de ar, assim como o controlo efectuado, deve ser de acordo com o tipo de produção que é realizada e com os produtos aí manuseados.

A pesagem das matérias-primas, deve ser realizada numa sala em separado e concebida para esse efeito. Quando se manuseia uma matéria-prima ou produto que liberte pó, devem ser tomadas medidas específicas a fim de evitar contaminação. Todas as salas devem ser limpas entre cada operação realizada.

Também na fase de embalamento, os materiais devem estar devidamente identificados e segregados para evitar contaminações e trocas de materiais. ⁽¹⁵⁾

4.4.2.3. OUTRAS ÁREAS

Os edifícios, salas e equipamentos devem ser construídos com materiais de fácil limpeza e manutenção, e devem ser anti-estáticos para evitar a acumulação de poeiras. As salas e equipamentos, assim como corredores de passagem de pessoas e materiais devem ser construídos de forma espaçada para os equipamentos que irão estar presentes e a movimentação de pessoas, máquinas e materiais, tendo sempre em atenção a necessidade de minimizar potenciais contaminações. No caso de salas em que são manuseados/produzidos produtos com especificações mais apertadas, deve ser realizado um controlo microbiológico.

Quando o material de construção de um determinado equipamento por si só já constitui uma protecção, este equipamento pode ser instalado em zonas adjacentes. ⁽⁵⁾

4.4.3. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO, AMOSTRAGEM E EMBALAGEM

4.4.3.1. ARMAZENAMENTO

Os materiais, produtos e matérias-primas deverão ser manuseadas e armazenadas, evitando a sua degradação, contaminação ambiental e contaminação cruzada.

As matérias-primas e produtos devem ser armazenados de preferência acima do chão e quando possível de forma espaçada para a facilitando a sua inspecção e limpeza.⁽⁵⁾

Os materiais devem ser armazenados sob as condições que mantenham a qualidade, mas também de maneira a que sejam utilizados primeiro os lotes cuja validade expire primeiro.

Tal como acontece com os equipamentos, a existência de matérias-primas cuja embalagem constitua por si só uma boa protecção, esta pode ser armazenada no exterior dos edifícios, desde que seja garantida a sua correcta identificação. E cada vez que seja necessária a sua utilização e a sua colocação no interior dos edifícios as embalagens deverem ser correctamente limpas, para que não haja contaminações provenientes do exterior.

Os materiais que sejam rejeitados, devem ser devidamente identificados e segregados dos restantes materiais, evitando assim a sua utilização acidental na produção.⁽¹⁹⁾

4.4.3.2. AMOSTRAGEM

Sempre que seja produzido algum produto, devem ser recolhidas amostras de controlo e de referência.

As amostras de referência devem ser retidas, durante pelo menos um ano após o fim da validade, e serem representativas do lote produzido, e devem ser em quantidade suficiente para a realização, de pelo menos duas análises completas. Devem ser guardadas em local próprio e com condições de temperatura, humidade, e caso se aplique de luminosidade, que tenham sido aprovadas na Autorização de Introdução no Mercado (AIM). As amostras de controlo são também amostras representativas, mas

em número suficiente para a realização dos ensaios analíticos para aprovação do produto.

No que diz respeito a matérias-primas, estas também devem sofrer a operação de amostragem, em quantidade suficiente para a realização dos ensaios analíticos indicados nos procedimentos operativos, mas também para serem guardadas até um ano após o fim da validade e de modo a que caso seja necessário, se possam efectuar duas análises completas.

Estes prazos podem ser alterados por indicação das entidades reguladoras, ou caso os estudos de estabilidade indiquem uma redução de qualidade devido a degradação dos produtos e matérias-primas.

Para todas as operações de amostragem efectuadas deve haver registo das quantidades amostradas, e evidência documental de todos os ensaios realizados, assim como dos resultados obtidos.⁽¹⁵⁾

4.4.3.3. EMBALAGEM

Os materiais de embalagem e rotulagem deverão estar conforme as especificações. Os materiais que não cumpram as especificações devem ser rejeitados, e segregados de forma de prevenir a sua utilização de forma inusitada.

As embalagens deverão ser constituídas por materiais que não reajam com o produto ou materiais contidos no seu interior e devem providenciar protecção adequada, de forma a evitar a deterioração dos materiais guardados no seu interior.

As embalagens devem ser mantidas limpas, e caso seja necessário, devem ser esterilizadas. Não devem ser de material absorvente, radioactivo, ou com aditivos prejudiciais à qualidade do produto. Quando existe a necessidade de reutilização das embalagens, estas devem ser devidamente lavadas de acordo com procedimentos existentes, e deve ser devidamente documentado, etiquetado e justificado.

4.4.4. EQUIPAMENTOS

4.4.4.1. PRODUÇÃO

Para a construção dos equipamentos é frequentemente utilizado aço inoxidável nas partes que têm contacto directo com o produto. ⁽¹⁵⁾

Entende-se por equipamentos as condutas, os reactores, as bombas, etc. Estes devem ter uma superfície lisa e facilmente lavável, e ser de material anti-estático, sem cantos com ângulos rectos, ou zonas que possam acumular resíduos ou tenham uma limpeza mais dificultada, evitando assim problemas causados por contaminações. As suas dimensões devem ser as adequadas às operações e quantidades de materiais para a função que vão desempenhar.

Os equipamentos devem estar devidamente qualificados, quanto à sua instalação, “design”, operação e performance, devendo existir evidência documental que garanta o cumprimento das qualificações. ⁽⁵⁾

4.4.4.2. UTILIDADES

A luminosidade, a temperatura, a humidade e a ventilação deverão ser apropriadas as operações realizadas no interior de cada sala de produção, armazém de quarentena e de produto acabado, assim como nas salas de embalamento.

A instalação destas utilidades deve ser feita de forma a não influenciar os processos de fabrico, funcionamento dos equipamentos, etc, e consequentemente a não afectar directa ou indirectamente a qualidade do produto. ⁽¹⁵⁾

4.4.4.3. ZONA LIMPA

Quando existem correias de transportes entre as diferentes salas de produção, estas não devem passar de salas limpas para salas sujas e vice-versa, sem antes passar por uma antecâmara de limpeza ou desinfecção.

Sempre que possível, equipamentos, acessórios e serviços deverão, ser projectados e instalados de maneira a que todas as operações de manutenção e reparação sejam efectuadas do lado de fora das salas limpas. Quando tal operação não poder ser realizada do lado de fora das salas, os equipamentos e utilidades que foram sujeitas a intervenção devem ser devidamente lavadas e esterilizadas/desinfectadas antes de serem utilizadas em nova produção.

Os sistemas de tratamento e distribuição de água, devem ser desenhados, construídos e mantidos de forma a garantir o seu abastecimento dentro das especificações.

A água utilizada no fabrico de injectáveis, deve ser produzida, armazenada e distribuída de modo a que não haja contaminação microbiano. Por exemplo, deve ser mantida a circular a uma temperatura acima dos 70°C.

Tal como nas outras zonas de produção, todos os equipamentos e utilidades presentes na zona limpa devem sofrer um processo de qualificação, planeamento e manutenção apropriados à manutenção das condições ambientais e mantida dentro de especificações.⁽¹⁵⁾

4.4.4.4. TRANSFEGAS

É recomendada a utilização de sistemas fechados de processamento e transporte para uma maior protecção do produto e intermediários, de modo a evitar possíveis contaminações. As salas de abertura das transfegas devem ser constituídas por um sistema de filtração de ar adequado e eficaz.⁽¹⁵⁾

4.4.5. DOCUMENTAÇÃO

4.4.5.1. CONTROLO DA QUALIDADE

O Controlo da Qualidade é uma parte muito importante na Implementação do *Sistema de Garantia da Qualidade*. Existe documentação fundamental para o bom funcionamento deste departamento, como por exemplo. ^{(20) (21)}

- Procedimentos de amostragem;
- Procedimentos operativos relativos aos ensaios analíticos e de registo dos resultados obtidos, com a indicação das especificações estabelecidas;
- Boletins de análise com os resultados obtidos, assim como as referências aos ensaios utilizados;
- Dados relativos ao controlo ambiental;
- Registo das validações dos métodos analíticos;
- Procedimentos e registos de calibração dos equipamentos e respectiva manutenção;
- Dados relativos às validações de processos de fabrico e validação de procedimentos de limpeza.

4.4.5.2. EMBALAMENTO

Para cada produto produzido deve existir indicação do tipo de material de embalagem a utilizar e definição das suas especificações. A informação existente para cada produto deve ser:

- Nome do produto;
- Descrição da forma farmacêutica;
- Tamanho do lote;
- Volume ou peso do produto na embalagem final;
- A lista completa de todos os componentes da embalagem, incluindo as quantidades, tamanhos e tipos, assim como os códigos de referência que se encontram ligados às especificações de cada material de embalagem;

- Quando apropriado um exemplar de uma embalagem já impressa, e com a indicação do local onde deverá ficar registado o número de lote e a validade do produto;
- Indicação das precauções a ter na conservação do produto final, condições de armazenamento;
- Descrição dos passos a seguir durante o processo de embalamento com a inclusão do material subsidiário associado e quais os equipamentos a serem utilizados.⁽¹⁵⁾

4.4.5.3. PRODUÇÃO

Todos os documentos relacionados com os processos de fabrico devem ser preparados, revistos, aprovados e distribuídos de acordo com a metodologia interna estabelecida para o efeito.

Esta documentação pode ser tanto em formato papel, como em formato electrónico. Toda a documentação deve ser controlada, com a manutenção do histórico associado a cada documento, devendo haver também um controlo de versões.

Toda a documentação, registos de produção, controlo e distribuição deve ser guardada durante pelo menos 1 ano depois de expirar a validade do lote ao qual o dossier de fabrico diz respeito.⁽⁵⁾

4.4.5.4. AMOSTRAGEM

Devem existir documentos escritos com a indicação de quais as pessoas que se encontram autorizadas para a realização do processo de amostragem, para a metodologia a seguir e equipamentos a serem utilizados durante o processo de amostragem e as quantidades a serem amostradas.

Também devem ser documentadas as precauções a serem tomadas para evitar o risco de contaminação e deterioração das amostras. ⁽¹⁵⁾

A amostragem deve ser realizada cumprindo os procedimentos escritos e aprovados. Os procedimentos de amostragem devem conter: ⁽²⁰⁾

- O método a seguir na amostragem;
- Qual o equipamento a ser utilizado;
- A quantidade a ser amostrada;
- Instruções a serem seguidas caso seja necessário subdividir as amostras;
- O tipo de contentor a utilizar na amostragem;
- Qualquer observação dos cuidados a ter com algum dos produtos amostrados;
- Condições de armazenamento;

O plano de amostragem para o material subsidiário deve conter pelo menos as seguintes informações:

- Quantidade recepcionada;
- Quantidade requerida;
- Tipo de material (material subsidiário primário, secundário, material impresso, etc);
- Conhecimento de auditorias realizadas ao e pelo fabricante dos materiais, assim como informação acerca do sistema de garantia da qualidade implementado.

O número de amostras retiradas dos contentores originais deve ser determinado de forma estatística, e de acordo com o plano de amostragem implementado. ⁽²²⁾

4.4.5.5. VALIDAÇÃO

Devem existir protocolos escritos onde são estabelecidos os passos a serem seguidos em cada processo de fabrico. Os protocolos de validação devem ser revistos e aprovados pelos departamentos de produção e controlo da qualidade respectivamente.

O protocolo de validação deve especificar os passos críticos, assim como os critérios de aceitação, e o tipo de validação que deve ser seguida. Já o relatório de validação, resulta da realização prática do protocolo de validação, e consiste na documentação dos dados obtidos durante o processo de validação.

O relatório de validação deve conter, o número do protocolo de validação correspondente, um resumo dos dados obtidos durante o processo de validação, comentários a possíveis desvios observados (caso se aplique), conclusões, toda e qualquer melhoria ao processo que seja detectado, deve vir mencionado no relatório.

Qualquer alteração que o protocolo ou relatório sofram, deve ser bem documentada e justificada. ⁽⁵⁾

4.4.5.6. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Os ensaios de estabilidade devem ser registados, e devem incluir pelo menos as seguintes informações: ⁽¹⁵⁾

- Nome do material ou produto e quando aplicável a dosagem;
- Número de lote;
- Padrões utilizados;
- Referência a especificações e procedimentos analíticos;
- Resultados, cálculos efectuados e referência a todos os certificados de análise;
- Datas a que devem ser feitos os ensaios;
- Deverá constar as iniciais dos nomes das pessoas que realizaram os ensaios;

- As iniciais dos nomes das pessoas que verificaram os ensaios, resultados e cálculos efectuados;
- Indicação de aprovação ou rejeição de lote com a data e assinatura da pessoa responsável.

4.4.5.7. MATÉRIAS-PRIMAS

As matérias-primas devem ser devidamente identificadas, quer estejam em quarentena, quer estejam em utilização, aprovadas ou rejeitadas. Nos rótulos das matérias-primas deve constar a seguinte informação:

- Nome da matéria-prima;
- Código interno;
- Número do lote dado à entrada (lote interno);
- Estado da matéria-prima (quarentena, aprovado ou rejeitado);
- Data de validade/re-teste;
- Data de entrada.

Caso o sistema de armazenamento seja totalmente computadorizado, pode não ser necessária a colocação de toda a informação referida anteriormente no rótulo. ⁽¹⁵⁾

4.4.5.8. ENSAIOS EM CONDIÇÕES DE STRESS

Os ensaios em condições de stress, são úteis para a determinação dos produtos de degradação que possam surgir durante o processo de fabrico ou durante a sua vida útil. É com o conhecimento destes produtos de degradação, e o conhecimento da forma como se formam, que se determina a melhor forma de validação do produto e os ensaios a serem realizados. A natureza dos ensaios em condições de stress, depende da substância activa, do tipo de produto envolvido e do modo como o produto está acondicionado.

Os ensaios em condições de stress, devem incluir os efeitos da temperatura, humidade, e quando apropriado, a oxidação e fotossensibilidade do produto final e da substância activa. Também a sua susceptibilidade a sofrer processos de hidrólise deve ser estudada.

Examinar os produtos de degradação sob ensaios de stress é útil no estabelecimento, desenvolvimento e validação dos procedimentos operatórios.⁽²³⁾

4.4.5.9. INSTRUÇÕES DE TRABALHO

As instruções de trabalho, são utilizadas maioritariamente para indicar de uma forma detalhada os passos a serem seguidos em actividades produtivas e operacionais, enquanto os procedimentos operativos são utilizados para descrever regras e informações mais detalhadas das actividades específicas.

As instruções de trabalho devem incluir:⁽¹⁵⁾

- A identificação do processo;
- Identificação dos equipamentos utilizados;
- Identificação dos métodos e/ou referências utilizadas;
- Os passos devem ser descritos de forma detalhada com informação dos limites;
- Onde necessário, colocar informação dos produtos armazenados em granel, incluindo o tipo de contentor, rótulo e, caso se aplique condições especiais de armazenamento;
- Qualquer precaução especial a ter em conta.

4.4.6. CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

4.4.6.1. INTERVALOS DE ACEITAÇÃO

Devem ser considerados no mínimo os seguintes intervalos de aceitação: ⁽²⁴⁾

- O doseamento da Substância activa da maioria dos produtos encontra-se entre 95% e 105%, mas existem excepções como é o caso dos antibióticos, o que faz com que este intervalo seja sujeito a alterações;
- Uniformidade de conteúdo: entre 70% e 130% do ensaio de doseamento, salvo indicação de um intervalo com valores diferentes e que tenham sido baseados na natureza do produto e na sua dosagem, devendo sempre ser justificado.

4.4.6.2. RESULTADOS ANALÍTICOS

Sempre que possível os resultados obtidos devem ser apresentados sob forma numérica, e deve ser evitada a utilização de termos como por exemplo, “Conforme”, “dentro dos limites”, etc. Qualquer impureza que tenha sido determinada deve ser incluída no Boletim de análise emitido, assim como o total de impurezas encontradas caso seja mais de uma impureza. ⁽²⁵⁾

4.4.7. ESPECIFICAÇÕES E REQUISITOS

4.4.7.1. ENSAIOS CONTROLO EM PROCESSO DE FABRICO (CPF) E CONTROLO DE PRODUTO ACABADO (CPA)

Normalmente o controlo deve começar com o produto ainda dentro dos reactores de fabrico, e só após o seu término deve ser verificada a conformidade do produto final e já embalado. Deverá haver uma progressão nos ensaios aplicados desde o início do fabrico, até ao fim do embalamento. ⁽²⁶⁾

4.4.7.2. PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Os produtos de degradação que se encontrem abaixo do valor indicado para o pico de identificação, não é necessário proceder a uma investigação para saber de que produto de degradação se trata. Contudo, devem ser desenvolvidos procedimentos analíticos, para os produtos de degradação, que se suspeite terem toxicidade, ou efeitos farmacológicos adversos. ⁽²⁷⁾

4.4.7.3. MEDIA FILL

O número de contentores utilizados para o media fill deve ser o suficiente para que se valide o processo de produção dos produtos estéreis.

Os critérios para o crescimento microbiano são:

- Quando se enchem pouco mais de 5000 unidade, nenhuma contaminação deve ser detectada;
- Quando o enchimento é realizado entre 5000 e 10000 unidades:
 - Caso apareça 1 unidade contaminada, deverá ser aberta uma investigação, para verificar se é necessário fazer novo media fill;
 - Obtenção de 2 unidades contaminadas, deverá ser considerada uma revalidação seguida de investigação;
- Quando se enchem mais de 10000 unidades:
 - O aparecimento de 1 unidade contaminada, deve resultar numa investigação ao sucedido;
 - O aparecimento de 2 unidades contaminadas, deve ser efectuada a revalidação seguida de investigação. ⁽¹⁷⁾

4.4.7.4. ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade deverão incluir ensaios às características mais críticas, e mais susceptíveis de sofrerem alterações ao longo da vida útil do produto, e que possam comprometer a sua qualidade, eficácia e segurança.

Estes ensaios devem abranger as características físicas, químicas, biológicas, microbiológicas e farmacotécnicas.

A validade atribuída ao produto deve ser obtida através dos resultados e do tratamento estatístico aplicado aos resultados dos estudos de estabilidade. ⁽²³⁾

4.4.7.5. SOLVENTES RESIDUAIS

Tipicamente os solventes residuais são determinados utilizando técnicas cromatográficas como por exemplo, cromatografia gasosa. Qualquer outra técnica utilizada, ou até mesmo uma combinação de técnicas, vêm geralmente indicadas nas Farmacopeias.

Os solventes foram avaliados tendo em conta o risco para a saúde humana e foram classificados de acordo com a Tabela 4.

Tabela 4: Classificação de solventes ⁽²⁸⁾

Classe de solventes	Riscos associados
Classe 1	Solventes a serem evitados devido às suas características cancerígenas conhecidas, assim como dos perigos ambientais.
Classe 2	Solventes de utilização limitada. Solventes não genotóxicos ou causadores de toxicidade irreversíveis tais como neurotoxicidade ou teratogenicidade. Solventes suspeitos de outras toxicidades significativas mas reversíveis.
Classe 3	Solventes com baixa toxicidade, e sem limite de exposição.

Se apenas estiverem presentes solventes de classe 3, não existe nenhum método específico a utilizado, mas é aceitável a utilização do ensaio perda por secagem. ⁽²⁸⁾

Podem ser vistos alguns exemplos referentes aos diferentes solventes no anexo III. ⁽²⁸⁾

4.4.7.6. METAIS

Os processos de síntese de substâncias farmacêuticas são conhecidos pela forte probabilidade de existência de resíduos metálicos, resultantes dos metais específicos utilizados em processos de catálise, ou de algum metal presente em algum reagente utilizado na síntese. Pelo que a sua quantidade deve ser controlada, e devem existir limites muito específicos para a eventual presença de metais.

Todos os limites de concentração dos metais devem ser estudados com precisão analítica, capacidade de produção, e variabilidade razoável do processo de fabrico.

A utilização de catalisadores metálicos e de reagentes metálicos deve ser limitada e restrita à síntese de matérias-primas e produto final. O processo de catálise deve ser realizado com reacções químicas bem conhecidas, para que o próprio processo de síntese possa limitar ao máximo o aparecimento destes metais nas substâncias farmacêuticas. ⁽²⁹⁾

Podem ser observadas as monografias dos principais metais detectados no anexo IV.

4.4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.4.8.1. FERRAMENTAS DE ANÁLISE DE RISCO

Existem várias ferramentas que podem ser utilizadas para a avaliação dos dados obtidos nos ensaios e estudos, entre as quais podem-se encontrar as seguintes:

- Cartas de controlo;
- Análise de causa efeito (FMEA);
- Análise de pontos críticos (FMECA);
- Árvore de decisão (FTA)
- Controlo e análise de pontos críticos e perigos (HACCP);
- Análise de riscos associados à operabilidade (HAZOP);
- Análise preliminar de riscos (PHA);
- Outros suportes estatísticos. ⁽³⁰⁾

4.4.8.2. EXTRAPOLAÇÃO DA VALIDADE DO PRODUTO

De uma forma geral, é possível determinar a validade de um produto, efectuando a extrapolação dos dados obtidos durante os ensaios de estabilidade. Ao ser feita a extrapolação assume-se que o padrão de dados é constante e continuará a ser mesmo após os estudos a longo prazo.

Apesar de poder ser possível extrapolar os dados para a obtenção da validade do produto, os dados obtidos devem ser confirmados, mantendo os ensaios de estabilidade – Ensaios de estabilidade em longo prazo. ⁽³¹⁾

4.4.8.3. LINEARIDADE

A linearidade, deve ser aplicada a todos os procedimentos analíticos e avaliada a sua aplicabilidade. A linearidade deve ser demonstrada directamente, sobre a substância activa ou em pesagens separadas das misturas sintéticas dos componentes constituintes do produto, utilizando o procedimento adequado.

A linearidade deve ser avaliada através de inspecção visual dos dados obtidos na avaliação de um lote em função da concentração do analito ou do seu conteúdo. Caso exista uma relação linear, os resultados dos ensaios deverão ser avaliados através de métodos estatísticos, com observação do coeficiente de correlação, o declive da recta, a intercepção do eixo $-y$, o valor da soma dos quadrados, etc. Deve também ser efectuada uma análise aos desvios entre os valores reais e os dados obtidos através da regressão linear, para assim melhor avaliar a regressão.

Em determinados casos, devem-se submeter os dados obtidos nos ensaios a transformações matemáticas antes de ser aplicada a regressão linear, para obter a linearidade entre as dosagens e as concentrações da amostra. Estes dados são úteis para a determinação do grau de linearidade.

Nos casos em que não se consegue efectuar uma relação de linearidade nos procedimentos utilizados, deve ser descrita uma função que seja adequada à

concentração do analito e à concentração da amostra. Para isso é aconselhável utilizar um mínimo de 5 concentrações. Outras abordagens podem ser utilizadas desde que sejam devidamente justificadas. ⁽²⁴⁾

4.4.9. MATÉRIAS-PRIMAS

4.4.9.1. IMPUREZAS

As impurezas podem ser classificadas de diversas formas: ⁽²⁵⁾

- Impurezas orgânicas;
- Impurezas inorgânicas;
- Solventes residuais.

No que diz respeito ao estudo de novas substâncias activas e/ou produtos, deverão ser estabelecidas as especificações referentes a: ⁽²⁵⁾

- Impurezas orgânicas;
- Identificação para cada impureza conhecida e desconhecida acima de 0,1%;
- Total de impurezas.

4.4.9.2. COMPRA

A compra das matérias-primas, é uma operação muito importante e na qual devem estar envolvidas pessoas com um conhecimento específico sobre os materiais e fornecedores.

As matérias-primas, só devem ser adquiridas a fornecedores aprovados. Recomenda-se o estabelecimento de requisitos das matérias-primas adquiridas com o fabricante, estes requisitos devem incluir não só os requisitos associados à própria qualidade da matéria-prima, mas também do tipo de contentor de armazenagem, tipo de rótulo e que informação deve conter, e precauções com o seu manuseamento. ⁽¹⁵⁾

4.4.9.3. REAGENTES

Todos os reagentes presentes e usados em laboratório devem estar devidamente identificados com o nome, símbolos químicos caso se aplique, precauções a ter com o seu manuseamento e um rótulo com data de abertura ou preparação, caso sejam soluções preparadas em laboratório, e a validade dos mesmos. Estes rótulos devem estar devidamente assinados pela pessoa que preparou o reagente ou abriu o mesmo.

No caso das soluções volumétricas deve também existir um rótulo com a indicação do título e quando foi efectuada a última aferição, assim como a validade da mesma. Também aqui deve estar presente a assinatura da pessoa que determinou o título da solução. ⁽¹⁵⁾

4.4.9.4. UTILIDADES

Todas as utilidades podem ter impacto directo ou indirecto na qualidade do produto, e por esse motivo devem sofrer qualificação e monitorização de uma forma adequada, devendo ser tomadas medidas para que estas se mantenham dentro dos limites admissíveis.

Dependendo da sala de produção, armazém, e das necessidades de cada espaço assim deve ser assegurada a existência de:

- Ventilação adequada;
- Sistema de tratamento de ar;
- Sistema de tratamento de água;
- Sistema de geração de gases;
- Sistema de exaustão de gases e partículas.

Todos os sistemas acima referidos devem ser construídos de forma a minimizar o risco de contaminação. Também não deve ser esquecido o ar comprimido necessário ao funcionamento e manutenção dos equipamentos, devendo também esta utilidade ser controlada no que diz respeito à sua qualidade e cumprimento das especificações.

O maior controlo deve ser feito nas salas em que as substâncias activas ou o produto estão em contacto directo com o ar, assim como as salas limpas onde se efectua a produção de produtos estéreis. Todos estes controlos devem ser efectuados de uma forma constante e devidamente documentada. ⁽⁵⁾

4.4.9.5. ÁGUA

A água utilizada quer nos ensaios analíticos, quer na produção deve ser controlada de uma forma adequada. Sendo que a água utilizada no fabrico deverá ter para além do controlo físico-químico, o controlo microbiológico devendo cumprir os requisitos estabelecidos e descritos em procedimento analítico aprovado.

O sistema de produção de água deve ser qualificado e validado, e todos os ensaios realizados ao controlo da água, seja ela para o fabrico ou para a realização dos ensaios analíticos, devem ser devidamente documentados em caderno próprio, e deve ser emitido um boletim de análise por cada amostragem efectuada. ⁽⁵⁾

4.4.10. VALIDAÇÕES

4.4.10.1. TIPOS DE VALIDAÇÃO

A organização deve ter uma política de validações com a inclusão de pelo menos as seguintes validações:

- Validação de processos de fabrico;
- Validação de processos de limpeza;
- Validação de procedimentos analíticos.

Todas as validações realizadas devem ser devidamente documentadas. Neste processo deve existir uma preocupação relativa aos passos e parâmetros críticos, que são geralmente identificados durante o desenvolvimento do produto ou do processo.

Durante as validações devem ser estipulados os intervalos necessários para o bom funcionamento, e verificação da reprodutibilidade dos mesmos.⁽⁵⁾

4.4.10.2. PLANEAMENTO

Todas as actividades relacionadas com a validação, devem ser planeadas. Os elementos chave para que seja efectuada uma boa validação, devem ser claramente definidos e documentados num plano mestre de validação, ou documento equivalente.

O Plano Mestre de Validação é um documento de síntese, e deve ser escrito de forma concisa e clara. E deve conter pelo menos os seguintes elementos:

- Estrutura organizacional das actividades de validação;
- Resumo das instalações, sistemas, equipamentos e processos a serem validados;
- Formatação do documento: formatação a ser utilizada nos protocolos e relatórios de validação;
- Planeamento e programação;
- Mudança de controlo;
- Referência aos documentos existentes.

4.4.11. RECLAMAÇÕES

4.4.11.1. PROCEDIMENTOS ESCRITOS

Todas as decisões e medidas resultantes de uma reclamação, devem ser registadas e devidamente documentadas, fazendo sempre referência ao lote correspondente, e aos métodos utilizados na sua investigação.⁽¹⁷⁾

4.4.11.2. PESSOA RESPONSÁVEL

Deve ser designada uma pessoa responsável pelo seguimento das reclamações que chegam à organização, e que decidirá quais as medidas e ensaios a serem realizados de forma a conduzir da melhor forma a investigação à reclamação recebida.

A pessoa responsável, após todas as diligências e ensaios realizados, deve ter o poder de responder à reclamação. ⁽¹⁷⁾

4.4.11.3. PRODUTO DEFEITUOSO

Se houver suspeita da presença de um produto defeituoso, ou se for descoberto dentro de um lote um produto defeituoso ou trocado, deve ser efectuada uma investigação e inspecção aos restantes lotes produzidos na mesma altura.

Em particular lotes que tenham sido reprocessados, ou re-embalados com material subsidiário novo, ou rotulados de novo, etc, devem sofrer uma investigação para garantir a manutenção da qualidade dos mesmos. ⁽¹⁷⁾

4.4.12. AUDITORIAS INTERNAS

As auditorias internas devem ser realizadas de uma forma regular e periódica, em todos os departamentos de acordo com um cronograma realizado pela própria organização. Como resultado destas auditorias, podem surgir acções correctivas e verificar-se a necessidade de tomar algumas medidas preventivas.

Todas as acções resultantes da realização de auditorias internas devem ficar devidamente documentadas, e devem ser levadas à administração da organização. Estas acções devem ser tomadas e concluídas em tempo útil e de forma eficaz, de preferência antes da auditoria seguinte. Estas acções devem vir referenciadas no relatório resultante da auditoria. ⁽⁵⁾

4.4.13. PESSOAL E RESPONSABILIDADE

4.4.13.1. GARANTIA DA QUALIDADE

A Garantia da Qualidade abrange todas as matérias que podem influenciara a qualidade do produto. De uma forma geral este departamento deve verificar que todas as medidas adoptadas pela organização, cumprem o objectivo para o qual foram definidas garantindo assim que a qualidade do produto é a necessária para a utilização pretendida. A Garantia da Qualidade incorpora as GMP/BPF. ⁽³²⁾

4.4.13.2. CONTROLO DA QUALIDADE

O responsável do Departamento de Controlo da Qualidade, de uma forma geral deve assumir as seguintes responsabilidades: ⁽¹⁵⁾

- Aprovar ou rejeitar matérias-primas, material subsidiário, material intermediário, produto a granel e produto acabado;
- Avaliar os registos de lote;
- Garantir que todos os ensaios necessários ao estudo das matérias-primas, material subsidiário, produto acabado, produtos a granel e intermediários são realizados;
- Aprovar especificações, instruções de trabalhos, procedimentos analíticos e outros procedimentos e documentos associados ao Controlo de Qualidade;
- Deve verificar a manutenção e calibração dos equipamentos e instalações necessárias ao bom desempenho do departamento;
- Assegura que são efectuadas todas as validações necessárias;
- Garante a formação necessária e adequada a cada função, quer seja inicial, quer seja contínua de todo o pessoal pertencente ao departamento.

Cabe ao responsável do departamento, a contratação de colaboradores que tenham as características necessárias ao bom desempenho de funções no departamento.

4.4.13.3. PRODUÇÃO

O responsável do Departamento de Produção, geralmente tem as seguintes responsabilidades: ⁽¹⁵⁾

- Garantir que os produtos são produzidos e armazenados de acordo com a documentação adequada, e a fim de obter a qualidade necessária;
- Aprovar instruções relativas às operações de produção e para garantir a sua aplicação de uma forma rigorosa;
- Assegurar que todos os registos de produção são avaliados e assinados pela pessoa responsável antes de serem enviados para o departamento de controlo da qualidade;
- Verificar a manutenção dos equipamentos e instalações referentes ao departamento;
- Assegura que são efectuadas todas as validações necessárias e apropriadas;
- Garante a formação necessária e adequada a cada função, quer seja inicial, quer seja contínua de todo o pessoal pertencente ao departamento.

4.4.13.4. DIRECÇÃO TÉCNICA

O Director Técnico deve ser licenciado em Farmácia ou Ciências Farmacêuticas, com o título de especialista em indústria farmacêutica, conferida pela Ordem dos Farmacêuticos.

As responsabilidades da direcção técnica encontram-se descritas no anexo V. (33)

CAPÍTULO 5: APLICABILIDADE DO MÉTODO

5. APLICABILIDADE DO MÉTODO

Para demonstrar a aplicabilidade do “Quality by Design”, utilizaram-se dados resultantes dos ensaios analíticos efectuados para aprovação dos lotes produzidos de um creme.

Para verificar a conformidade dos processos calculou-se a capacidade (Cpk).

O Cpk, é a medida que relaciona o rendimento real de uma máquina ou processo, com o seu rendimento específico. No que diz respeito a variáveis, a capacidade de uma máquina é uma medida das influências a curto prazo que a máquina por si só exerce sobre a variabilidade do produto. É usual exigir como requisito mínimo, que $\pm 4\sigma$ (desvio padrão) estejam contidos dentro dos limites de especificação.

Isto significa que 99.999% dos casos estão dentro da tolerância. Com este requisito, pretende-se assegurar que se atinge o objectivo de 99.73 % ($\pm 3\sigma$ - desvio padrão) de capacidade do processo a longo prazo. Diz-se então que um processo nesta situação está em Controlo Estatístico.

Para os dados sob a forma de atributos, o índice de capacidade é uma medida da conformidade da máquina ou processo.⁽³⁴⁾

O Cpk indica o ajuste e a dispersão do processo. Assim pode-se afirmar que um processo tem uma capacidade capaz, aceitável ou incapaz de acordo com a Tabela 5.

Para o cálculo do Cpk, utilizou-se a equação 1

$$Cpk = \text{mínimo} \left(\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma}; \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma} \right) \text{---Equação-1}$$

Em que:

USL --- Limite superior

LSL --- Limite inferior

σ --- Desvio padrão

\bar{X} --- Média

Tabela 5: Análise da capacidade de processo

Análise da Capacidade de Processo	
$1.33 \geq Cpk$	Capaz
$1.0 < Cpk < 1.33$	Aceitável
$Cpk < 1.00$	Incapaz

Os valores de Cpk apresentados seguidamente, referem-se aos ensaios de pH, viscosidade (em Controlo em Processo de Fabrico - CPF, e Controlo de Produto Acabado - CPA), e doseamento de conservantes (Controlo de Produto Acabado).

5.1. pH

Tabela 6: Valores de Cpk para o pH

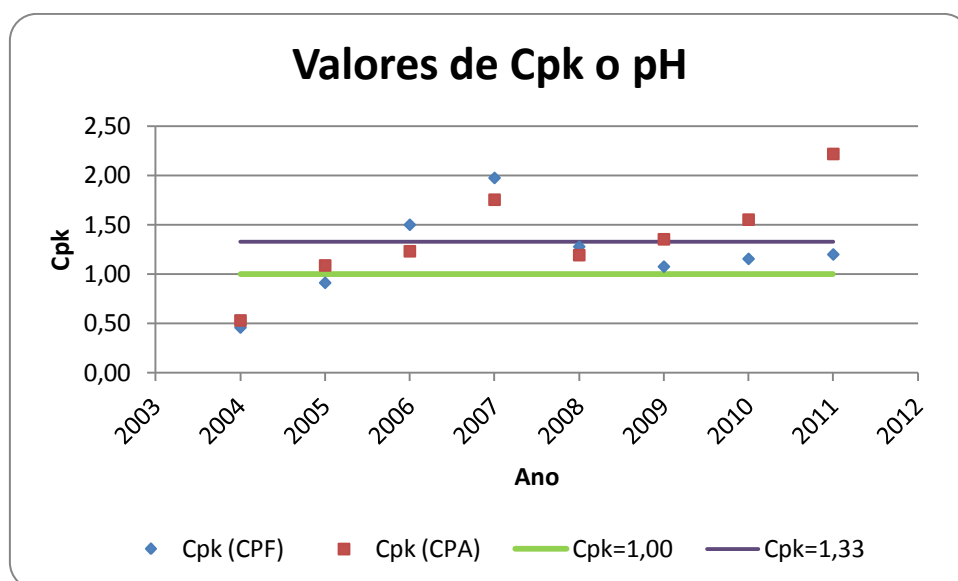
Ano	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Nº Lotes	13	23	60	101	157	247	340	293
Cpk (CPF)	0,46	0,91	1,50	1,97	1,28	1,08	1,15	1,20
Cpk (CPA)	0,53	1,09	1,23	1,75	1,19	1,35	1,55	2,22

*Dados até fim de Agosto

Como se pode verificar pelos valores apresentados, verifica-se uma melhoria no que diz respeito ao processo de obtenção de dados, indicando um aumento progressivo de conformidade e robustez do processo. Também poderá demonstrar uma melhoria, dos equipamentos de análise.

Para melhor observar os dados e ter uma maior percepção da evolução dos mesmos, transferiram-se os dados para o Gráfico 1.

Gráfico 1: Valores de Cpk referentes a pH



Como se pode ver pela Tabela 6, e pelo Gráfico 1, pode-se afirmar que o processo se encontra conforme, e cada vez mais reprodutível, e a maior parte dos valores obtidos encontram-se no nível capaz e aceitável.

O processo de obtenção de valores de pH, é um processo estável e robusto.

5.2. VISCOSIDADE

Tabela 7: Valores de Cpk para a Viscosidade

Ano	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Nº Lotes	13	23	60	101	157	247	340	293
Cpk (CPF)	2,46	0,93	2,55	2,66	1,09	0,70	0,67	0,64
Cpk (CPA)	3,89	2,34	2,80	6,04	1,22	0,68	0,52	0,61

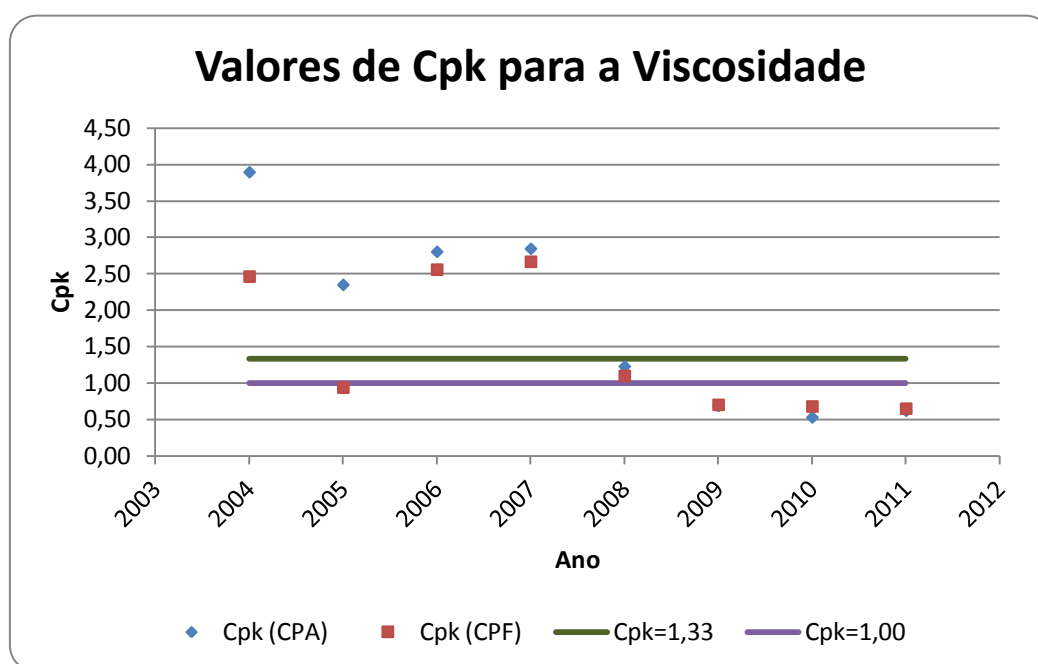
*Dados até fim de Agosto

Observando os valores apresentados na Tabela 7, pode-se afirmar que é um processo instável. Esta instabilidade pode ser atribuída ao facto de este tipo de ensaio ser muito dependente do analista, e das condições ambientais da sala em que se realiza o ensaio. Também a temperatura das amostras têm grande influência nos valores lidos pelo aparelho e pelo operador, o que nos indica que o processo de determinação de

viscosidade necessita de algumas melhorias, como por exemplo, ser efectuado com a temperatura do produto igual em todos os lotes.

Esta instabilidade pode ser observada no Gráfico 2.

Gráfico 2: Valores de Cpk para a viscosidade



5.3. CONSERVANTES

Tal como foi efectuado para os ensaios de pH e viscosidade, também os conservantes utilizados foram sujeitos a uma avaliação de Cpk, onde se obtiveram os valores apresentados na Tabela 8.

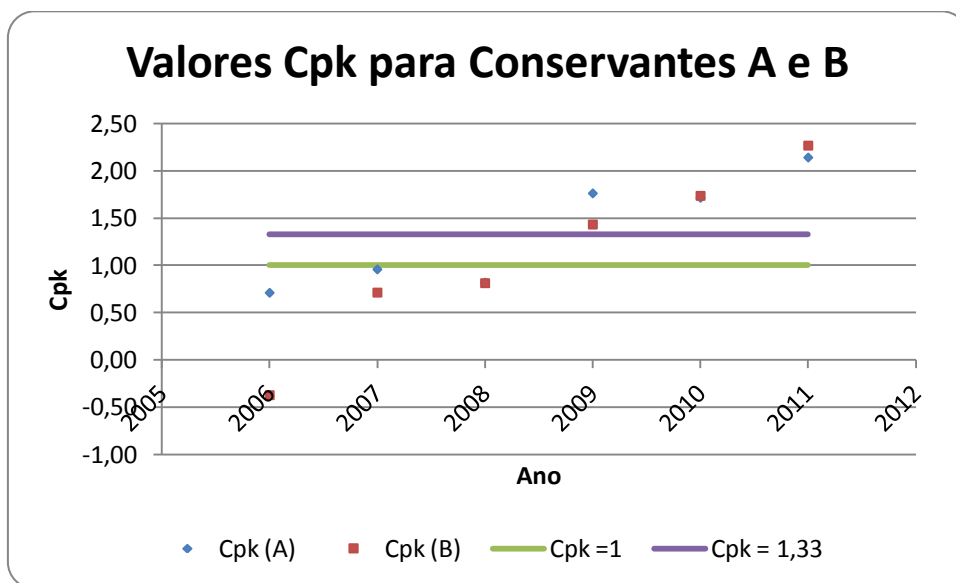
Tabela 8: Valores de Cpk para os conservantes A e B

Ano	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Nº Lotes	60	101	157	247	340	293
Cpk (A)	0,71	0,96	0,82	1,76	1,71	2,14
Cpk (B)	-0,37	0,71	0,81	1,43	1,74	2,27

*Dados até fim de Agosto

Como se pode observar pela Tabela 8, verifica-se uma melhoria no processo, numa maior reprodutibilidade do processo de análise, e uma capacidade do processo aceitável. A observação desta evolução pode ser mais facilmente acompanhada no Gráfico 3

Gráfico 3: Valores de Cpk para os Conservantes



Com os dados descritos anteriormente verifica-se que a utilização desta ferramenta pode ajudar a que sejam realizados ensaios com tanta frequência, diminuindo assim significativamente os custos de produção, pois fica demonstrado que os métodos e processos estão bem estruturados, consistente e reprodutíveis, sendo apenas necessária a realização de ensaios como o doseamento de conservantes ser realizado de 5 em 5 lotes por exemplo.

CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O QbD é uma estratégia, uma aproximação sistemática para a implementação de um *Sistema de Garantia da Qualidade* que visa a colocação no mercado os produtos da organização de uma forma mais fácil, rápida, e a baixo custo.

Os princípios do QbD, resultam num elevado nível de confiança e garantia de qualidade do produto, e da organização. Este *Sistema de Garantia da Qualidade*, permite uma maior flexibilização perante os desafios e as entidades reguladoras, tendo em conta o profundo conhecimento de todo o sistema de fabrico, análise e por consequência de toda a organização.

A aplicação de ferramentas como o QbD, promovem uma grande eficácia no fabrico de medicamentos nas indústrias farmacêuticas. Inevitavelmente, todo o foco do *Sistema de Garantia da Qualidade* a óptima qualidade do produto, a sua segurança e eficiência.

Para demonstrar a aplicação do QbD utilizou-se o Cpk, que evidenciou ser bastante eficaz na obtenção de informação sobre os processos, dando indicação dos processos que necessitam que sejam efectuadas melhorias.

Esta *proposta de norma* foi construída de forma a ser compatível com as outras *normas* que servem de referência na área da qualidade nas indústrias farmacêuticas, e também com o intuito de promover uma reunião das normas existentes nas diversas fontes ICH, PIC/S e normas europeias, criando uma globalização das mesmas.

Não se espera que esta *proposta de norma* seja adoptada pois não é esse o objectivo, mas sim divulgar o tipo de ferramentas existentes para melhorar os *Sistemas de Garantia de Qualidade* e cumprimento das Boas Práticas de Fabrico.

Este tipo de orientação, ajuda as organizações a perceberem que podem ser construir um *Sistema de Garantia da Qualidade*, de uma forma mais eficaz e eficiente, mantendo sempre a qualidade do produto, segurança e eficácia, aumentando a competitividade.

As organizações tornam-se mais flexíveis quando se trata de lidar com novos desafios, nunca deixando de estar sempre focadas na melhoria contínua, conseguindo uma diminuição dos custos associados, pois são as etapas mais exigentes e determinantes e que satisfazem as exigências regulamentares.

A proposta de norma, apresentada no capítulo 4, consiste numa abordagem diferente, permitindo um maior controlo no sistema de qualidade, um aumento da compreensão dos processos envolvidos, assim como uma melhor obtenção e cumprimento dos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos produtos comercializados.

Esta proposta de norma tenta ser um contributo para que a Indústria Farmacêutica incorpore um Sistema de Garantia da Qualidade, aplicado às Boas Práticas de Fabrico, seguindo uma filosofia de orientação para uma organização utilizando “Quality by Design”.

CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Implementation of Quality by Design (QbD): Status, Challenges and Next Steps*. **Moheb M. Nasr, Ph. D.** Advisory Committee for Pharmaceutical Science (ACPS) : FDA Presentations, 2006.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Quality_assurance. [Online] [Citação: 16 de Setembro de 2011.]
3. **ICH, International Conference on Harmonisation.** About ICH. [Online] 2011. <http://www.ich.org/about/history.html>.
4. **Eudralex.** *EC GMP Guide Part I Chap 1*.
5. **ICH, Harmonized Tripartite Guideline.** Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. November de 2000.
6. **Qualidade, Instituto Português da.** Sistema de gestão da qualidade, Requisitos (ISO 9001). 2008.
7. Good Manufacturing Practice. [Online] http://translate.google.com/translate?hl=pt-PT&sl=en&tl=pt&u=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FGood_manufacturing_practice&anno=2.
8. **Winkle, Anurag S Rathore & Helen.** Quality by design for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*. January de 2009, Vol. 27, pp. 26-34. podendo ser obtido no site www.nature.com/nbt/journal/v27/n1/full/nbt0109-26.html.
9. **ICH, Harmonized Tripartite Guideline.** Pharmaceutical Development Q8 (R2). August 2009.
10. **Eudralex.** *EC GMP Guide Capítulo 1, ponto 1.1*. Vol. 4.
11. **Boedecker, Bernd.** EU GMP Requirements. *Quality Systems*. s.l. : EMEA, October de 2008.
12. **Organization, WHO - World Health.** *Quality Assurance of Pharmaceuticals - Main Principles for Pharmaceutical Products, Annex 4*. WHO Technical Report Series. 2003. Vol. 908.
13. www.pharmamanufacturing.com/articles/2010/060.html. [Online] 20 de Junho de 2011.

14. **Convention, PIC/S Pharmaceutical Inspection.** Background. [Online] PIC/S Secretariat.
15. **Pharmaceutical Inspection Convection, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S.** *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.* September 2009.
16. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug substances and New drug products: Chemical substances Q6A.* October 1999.
17. **PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.** *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annexes.* 1 de September de 2009.
18. **Eudralex.** *EU Guide to Good Manufacturing Practice Annex 1.* 25 de November de 2008. Manufacture of Sterile Medicinal Products.
19. **Eudralex, volume 4.** *Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials.* February de 2010.
20. **Eudralex, Volume 4.** *EC GMP Guide Part I Chapter 6 - Quality Control.* 25 de October de 2005.
21. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Impurities in New Drug Products Q3B(R2).* 2 de June de 2006.
22. **Eudralex, Volume 4.** *EU GMP Sampling of Starting and Packaging Materials Annex 8.* September de 2008.
23. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2).* 6 de February de 2003.
24. —. *Validation of Analytical Procedures: text and Methodology Q2(R1).* November de 2005.
25. —. *Impurities in New Drug Substances Q3A (R2).* 25 de October de 2006.
26. —. *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B.* 6 de November de 1996.

27. **Dashöfer, Verlag.** Gestão e Qualidade nas Organizações. [Online] [Citação: 10 de Novembro de 2011.] <http://gestao-qualidade.dashofer.pt/?s=modulos&v=capitulo&c=10808>.
28. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C (R5)*. 4 de February de 2011.
29. **CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products.** *Note for Guidance on Specification Limits for Residues of Metal catalysts*. 17 de December de 2002. CPMP/SWP/QWP/4446/00.
30. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Quality Risk Management Q9*.
31. —. *Evaluation for Stability data Q1E*. 6 de February de 2003.
32. **PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.** *Guide to Good Practices For The Preparation of Medicinal Products In Healthcare Establishments*. October de 2008.
33. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council*. 6 de November de 2001, Official Journal Of the European Communities.
34. **Bastos, João.** [Online] 2001. <http://www.dge.ubi.pt/gqualidade/g-qual/cp/Capacidade.pdf>.
35. **WHO, World Health Organization.** *Quality assurance of pharmaceuticals - A compendium of guideline and related materials, Good manufacturing practices and inspection*. 2007. Vols. Volume 2, 2nd edition.
36. **Nally, Joseph D.** *Practices for Pharmaceuticals*. New York London : Informa healthcare, 2007. Vol. Sixth Edition.
37. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline.** *Q10 Pharmaceutical Quality System*. 4 de June de 2008.
38. **Orgabization, WHO World Health.** *Stability testing of active pharmaceutical ingredients annex 2*. 2009. Vol. 953.
39. **eudralex, Cap. 9.** *Self Inspection*.
40. **Eudralex, Volume 4.** *Part III - Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File*. 2010.

41. —. *Manufacture of Radiopharmaceuticals, Annex 3*. March de 2009.
42. —. *Manufacture of Biological Medicinal Product for Human use, annex 2*.
43. —. *Manufacture of Medicinal Gases, annex 6*. 31 de January de 2010.
44. **Eudralex, volume 4**. *Annex 7, Manufacture of Herbal Medicinal Products*. 01 de Semptember de 2009.
45. **Eudralex, Volume 4**. *Annex 9, Manufacture of Liquids, Creams and Ointments*.
46. —. *Annex 10 - Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation*.
47. —. *Annex 11 - Computerised Systems*. 30 de June de 2011.
48. —. *Annex 12 - Use of ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products*.
49. —. *Annex 13 - Investigational Medicinal Products*.
50. —. *Annex 14 - Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma*. 30 de November de 2011.
51. —. *Annex 15 - Qualification and Validation*. September de 2001.
52. —. *Annex 16 - Certification by a Qualified Person an Batch Release*. July de 2001.
53. —. *Annex 17 - Parametric Release*. July de 2001.
54. —. *Personnel*.
55. **Eudralex, volume 4**. *Premise and Equipment Cap 3*.
56. **Eudralex, Volume 4**. *Cap 8 - Complaints and Product Recall*. 1 de February de 2006.
57. **Eudralex, volume 4**. *Cap 4 - Documentation*. 2010.
58. **Eudralex, Volume 4**. *Cap. 7 - Contract Manufacture and Analysis*.

59. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline. Q1C Stability Testing for New Dosage Forms.** 6 de November de 1996.

60. **Eudralex, volume 4. Cap 5 - Produção.**

61. **ICH, Harmonised Tripartite Guideline. Q1D BRACKETING AND MATRIXING DESIGNS FOR STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS.** 7 de February de 2002.

CAPÍTULO 8: ANEXOS

ANEXO I - GLOSSÁRIO

Tabela 9: Glossário

	<i>Texto original</i>	<i>Texto traduzido</i>
<i>Qualidade</i> ⁽¹¹⁾	degree to which a set of inherent properties (of a product, system, or process) fulfills requirements	É o cumprimento de requisitos inerentes a determinadas propriedades de produtos, sistemas ou processos
<i>Garantia da Qualidade</i> ⁽¹¹⁾	The total sum of the organised arrangements made with the object of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use	É a soma de todas as medidas tomadas tendo como objectivo garantir que os produtos produzidos têm a qualidade e segurança necessária para o seu uso.
<i>Boas Práticas de Fabrico</i> ⁽¹¹⁾	the part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled in accordance with the quality standards appropriate to their intended use (Directives 2003/94/EC art. 2 no. 6, and 91/412/EEC art. 2)	São uma parte da garantia da qualidade que assegura que todos os produtos são produzidos e controlados de acordo com os parâmetros de qualidade padrão, tendo em conta a utilização dos mesmos. (Directiva 2003/94/EC art.2 nº6, e o 91/412/EES art.2).
<i>Sistema de garantia da qualidade</i> ⁽¹¹⁾	Incorporates Quality Control, GMP, and Quality Risk Management	O Sistema de Garantia da Qualidade incorpora o Controlo da qualidade, a gestão de risco e as boas práticas de fabrico.
<i>Atributos Críticos à Qualidade (CQAs)</i> ⁽²⁷⁾	Um atributo de qualidade que deve ser controlado com limites pré-definidos, de forma a garantir a segurança, eficácia, estabilidade e performance do produto.	-
<i>Parâmetros críticos do processo (CPPs)</i> ⁽²⁷⁾	São os parâmetros que devem ser mantidos para que o produto tenha as características de qualidade pretendidas, como por exemplo, a velocidade de mistura, tempo de mistura.	-

	<i>Texto original</i>	<i>Texto traduzido</i>
<i>Quality by Design</i> ⁽⁸⁾	a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes, product and process. understanding and process control, based on sound science and quality risk management.	
<i>Design Space</i> ⁽⁹⁾	The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory postapproval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval	

ANEXO II – TABELAS COMPARATIVAS DAS NORMAS

Tabela 10: Normas Matérias-Primas

<i>ICH</i>	<i>GMP</i>	<i>PIC/S</i>
<i>Q1A ponto 2.1.4</i>	<i>Volume 4 capítulo 3 ponto 3.13</i>	<i>PE 009-9 part I ponto 5.25 - 5.28</i>
"The stability studies should be conducted on the drug substance packaged in a container closure system that is the same as or simulates the packaging proposed for storage and distribution"	"Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use"	"The purchase of starting materials is an important operation which should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the suppliers. Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements, as well as complaints and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier. For each delivery, the containers should be checked for integrity of package and seal and for correspondence between the delivery note and the supplier's labels. If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release."
<i>Q1A ponto 2.1.9/2.2.9</i>	<i>Volume 4 capítulo 3 ponto 3.22</i>	<i>PE 009-9 part I ponto 5.30 - 5.34</i>
"The purpose of the stability study is to establish, based on testing a minimum of three batches of the drug substance and evaluating the	"There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent	There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified. Only starting

stability information (including, as appropriate, results of the physical, chemical, biological, and microbiological tests), a re-test period applicable to all future batches of the drug substance manufactured under similar circumstances."	contamination or cross-contamination"	materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf-life should be used. Starting materials should only be dispensed by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers. Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded. Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.
Q3C R5 ponto 3.1	Volume 4 capítulo 5 ponto 5.26	PE 009-9 part I ponto 6.20
<p><u>Solventes:</u> They were evaluated for their possible risk to human health and placed into one of three classes as follows: <i>Class 1 solvents:</i> Solvents to be avoided Known human carcinogens, strongly suspected human carcinogens, and environmental hazards. <i>Class 2 solvents: Solvents to be limited</i> Non-genotoxic animal carcinogens or possible causative agents of other irreversible toxicity such as neurotoxicity or teratogenicity. Solvents suspected of other significant but reversible toxicities. <i>Class 3 solvents: Solvents with low toxic potential</i> Solvents with low toxic potential to man; no health-based exposure limit is needed. Class</p>	<p>Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements, as well as complaints and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier.</p>	<p>Laboratory reagents intended for prolonged use should be marked with the preparation date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of unstable reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.</p>

3 solvents have PDEs of 50 mg or more per day.		
Q3C R5 ponto 4	Volume 4 anexo 8 ponto 2	
Solventes e limites	"The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material has been incorrectly labelled."	
Q3A ponto 6	CPMP/SWP/QWP/4446/00 anexos	
In summary, the new drug substance specification should include, where applicable, the following list of impurities: <ul style="list-style-type: none"> • Organic Impurities; • Each specified identified impurity; • Each specified unidentified impurity; • Any unspecified impurity with an acceptance criterion of not more than (\leq) the identification threshold; • Total impurities Residual Solvents Inorganic Impurities		
Q7 ponto 4.3		
Q7 ponto 4.2		

All utilities that could impact on product quality (e.g. steam, gases, compressed air, and heating, ventilation and air conditioning) should be qualified and appropriately monitored and action should be taken when limits are exceeded. Drawings for these utility systems should be available.		
Q3A R2 ponto 2		
Impurities can be classified into the following categories: • Organic impurities (process- and drug-related); • Inorganic impurities; • Residual solvents		
Q3A R2 Ponto 4	Volume 4 capitulo 6 ponto 6.7	PE 009-9 part I ponto 4.3
The registration application should include documented evidence that the analytical procedures are validated and suitable for the detection and quantification of impurities	Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department: • specifications; • sampling procedures; • testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks); • analytical reports and/or certificates; • data from environmental monitoring, where required; • validation records of test methods, where applicable; • procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of	Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons.

	equipment	
		PE 009-9 part I ponto 4.16
		<p>There should be formally authorised Packaging Instructions for each product for pack size and type. These should normally include, or have a reference to, the following: a) name of the product; b) description of its pharmaceutical form, and strength where applicable; c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container; d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material; e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf-life of the product; f) special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin; g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.</p>
Q3B R2 Ponto 3	Volume 4 capitulo 4	PE 009-9 part I ponto 4.8

<p>The registration application should include documented evidence that the analytical procedures have been validated and are suitable for the detection and quantitation of degradation products (see ICH Q2A and Q2B normas on analytical validation). In particular, analytical procedures should be validated to demonstrate specificity for the specified and unspecified degradation products.</p>		<p>The records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable. They should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.</p>
Q3A R2 Ponto 5		PE 009-9 part I ponto 4.17
<p>For each batch of the new drug substance, the report should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Batch identity and size • Date of manufacture • Site of manufacture • Manufacturing process • Impurity content, individual and total • Use of batches • Reference to analytical procedure used 		<p>"A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the number of the batch being manufactured. _ Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use."</p>
		PE 009-9 part I ponto 4.18

		A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions and the method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained.
Q7 ponto 2		PE 009-9 part I ponto 4.19
All quality related activities should be recorded at the time they are performed._ Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented		There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting and primary and printed packaging material
Q7 ponto 7		PE 009-9 part I ponto 4.20
There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials		The records of the receipts should include: a) the name of the material on the delivery note and the containers; b) the "in-house" name and/or code of material (if different from a); c) date of receipt; d) supplier's name and, if possible, manufacturer's name; e) manufacturer's batch or reference number; f) total quantity, and number of containers received; g) the batch number assigned after receipt; h) any relevant comment (e.g. state of the containers).
Q7 ponto 6		PE 009-9 part I ponto 4.21

<p>All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form. _ The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories. A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified. All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.</p>		<p>There should be written procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate</p>
Q7 ponto 12.2		PE 009-9 part I ponto 4.22

<p>A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.</p> <p>The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs. A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies. Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.</p>		<p>There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorised to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality</p>
		PE 009-9 part I ponto 4.23

		There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded
		PE 009-9 part I ponto 5.29
		Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information: the designated name of the product and the internal code reference where applicable; a batch number given at receipt; where appropriate, the status of the contents; where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. When fully computerised storage systems are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label
		PE 009-9 part I ponto 4.28, 4.29
		Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out. _ Log books should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed
		PE 009-9 part I ponto 6.7

		<p>Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department: - specifications; - sampling procedures; - testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks); - analytical reports and/or certificates; - data from environmental monitoring, where required; - validation records of test methods, where applicable; - procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment.</p>
		PE 009-9 part I ponto 6.17
		<p>The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data: a) name of the material or product and, where applicable, dosage form; b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier; c) references to the relevant specifications and testing procedures; d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis; e) dates of testing; f) initials of the persons who performed the testing; g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate; h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.</p>

Tabela 11: Documentação

ICH	GMP	PIC/S
Q3A R2 Ponto 4	Volume 4 capítulo 6 ponto 6.7	PE 009-9 part I ponto 4.3
The registration application should include documented evidence that the analytical procedures are validated and suitable for the detection and quantification of impurities	Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department: <ul style="list-style-type: none"> • specifications; • sampling procedures; • testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks); • analytical reports and/or certificates; • data from environmental monitoring, where required; • validation records of test methods, where applicable; • procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment 	Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons.
		PE 009-9 part I ponto 4.16

		<p>There should be formally authorised Packaging Instructions for each product for pack size and type. These should normally include, or have a reference to, the following: a) name of the product; b) description of its pharmaceutical form, and strength where applicable; c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container; d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material; e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf-life of the product; f) special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin; g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.</p>
Q3B R2 Ponto 3	Volume 4 capitulo 4	PE 009-9 part I ponto 4.8

<p>The registration application should include documented evidence that the analytical procedures have been validated and are suitable for the detection and quantitation of degradation products (see ICH Q2A and Q2B normas on analytical validation). In particular, analytical procedures should be validated to demonstrate specificity for the specified and unspecified degradation products.</p>		<p>The records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable. They should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.</p>
<i>Q3A R2 Ponto 5</i>		<i>PE 009-9 part I ponto 4.17</i>
<p>For each batch of the new drug substance, the report should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Batch identity and size • Date of manufacture • Site of manufacture • Manufacturing process • Impurity content, individual and total • Use of batches • Reference to analytical procedure used 		<p>"A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the number of the batch being manufactured. _ Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use."</p>
		<i>PE 009-9 part I ponto 4.18</i>

		A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions and the method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained.
Q7 ponto 2		PE 009-9 part I ponto 4.19
All quality related activities should be recorded at the time they are performed._ Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented		There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting and primary and printed packaging material
Q7 ponto 7		PE 009-9 part I ponto 4.20
There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials		The records of the receipts should include: a) the name of the material on the delivery note and the containers; b) the "in-house" name and/or code of material (if different from a); c) date of receipt; d) supplier's name and, if possible, manufacturer's name; e) manufacturer's batch or reference number; f) total quantity, and number of containers received; g) the batch number assigned after receipt; h) any relevant comment (e.g. state of the containers).
Q7 ponto 6		PE 009-9 part I ponto 4.21

<p>All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form. _ The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories. A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified. All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.</p>		<p>There should be written procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate</p>
<p>Q7 ponto 12.2</p>		<p>PE 009-9 part I ponto 4.22</p>

<p>A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units. The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs. A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies. Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.</p>		<p>There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorised to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality</p>
		<p><i>PE 009-9 part I ponto 4.23</i></p>
		<p>There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded</p>
		<p><i>PE 009-9 part I ponto 5.29</i></p>

		<p>Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information: the designated name of the product and the internal code reference where applicable; a batch number given at receipt; where appropriate, the status of the contents; where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. When fully computerised storage systems are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label</p>
		<i>PE 009-9 part I ponto 4.28, 4.29</i>
		<p>Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out. _ Log books should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed</p>
		<i>PE 009-9 part I ponto 6.7</i>

		<p>Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department: - specifications; - sampling procedures; - testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks); - analytical reports and/or certificates; -data from environmental monitoring, where required; - validation records of test methods, where applicable; - procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment.</p>
		<i>PE 009-9 part I ponto 6.17</i>
		<p>The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data: a) name of the material or product and, where applicable, dosage form; b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier; c) references to the relevant specifications and testing procedures; d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis; e) dates of testing; f) initials of the persons who performed the testing; g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate; h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.</p>

Tabela 12: Especificações e Requerimentos

<i>ICH</i>	<i>GMP</i>	<i>PIC/S</i>
<i>Q1A ponto 2.1.5</i>	<i>CPMP/SWP/QWP/4446/00 ponto 4.3.1</i>	<i>PE 009-9 part I ponto 5.12</i>
"Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes."	If synthetic processes of pharmaceutical substances are known or suspected to lead to the presence of metal residues due to the use of a specific metal catalyst or metal reagent, a concentration limit and validated test for residues of each specific metal should be set. All concentration limits should be realistic in relation to analytical precision, manufacturing capability, and reasonable variation in the manufacturing process. Since the use of metal catalysts or metal reagents during synthesis is restricted to defined chemical reactions, limitation of their residues in pharmaceutical substances itself will normally be sufficient.	At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.
		<i>PE 009-9 part I ponto 4.10 - 4.11</i>

		<p>There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products; where appropriate, they should be also available for intermediate or bulk products.</p> <p>Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include, if applicable: • a description of the materials, including: the designated name and the internal code reference; the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph; the approved suppliers and, if possible, the original producer of the products; a specimen of printed materials; • directions for sampling and testing or reference to procedures; • qualitative and quantitative requirements with acceptance limits; • storage conditions and precautions; • the maximum period of storage before re-examination</p>
Q3C R5 ponto 3		

Tabela 13: Condições de armazenamento, amostragem e embalagem

ICH	GMP	PIC/S
Q1A ponto 2.1.7/2.2.7	Volume 4, capítulo 3, ponto 3.9	PE 009-9 part I ponto 3.3
"In general, a drug substance should be evaluated under storage conditions (with appropriate tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture. The storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment, and subsequent use."	"Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection."	Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.
Q1A ponto 2.2.4	Volume 4, capítulo 3, ponto 3.18	PE 009-9 part I ponto 3.8
"Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively."	Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.	The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.
Q1B ponto 2	Volume 4, capítulo 3, ponto 3.19	PE 009-9 part I ponto 4.16

"Confirmatory studies should then be undertaken to provide the information necessary for handling, packaging, and labeling"	Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required these should be provided, checked and monitored	There should be formally authorised Packaging Instructions for each product for pack size and type
Q7 ponto 10		PE 009-9 part I ponto 5.48
Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.		Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.
		PE 009-9 anexo 19 ponto 5
		Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation
Q7 ponto 7.4	Volume 4, capítulo 3, ponto 3.21	PE 009-9 part I ponto 5.7

<p>Materials should be handled and stored in a manner to prevent degradation, contamination, and cross-contamination. _ Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection. _ Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first. _ Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use. _ Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorised use in manufacturing.</p>	<p>Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security</p>	<p>All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation</p>
Q7 ponto 9		PE 009-9 part I ponto 5.30
		<p>There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified</p>
		PE 009-9 anexo 19 ponto 3

		<p>Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed. Unless a longer period is required under the law of the country of manufacture, samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p>
Q1A ponto 2.1.10		PE 009-9 Part I ponto 5.35
<p>"A storage statement should be established for the labeling in accordance with relevant national/regional requirements. The statement should be based on the stability evaluation of the drug substance. Where applicable, specific instructions should be provided, particularly for drug substances that cannot tolerate freezing. Terms such as "ambient conditions" or "room temperature" should be avoided."</p>		<p>Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation</p>

Tabela 14: Critérios de aceitação

<i>ICH</i>	<i>GMP</i>	<i>PIC/S</i>
Q1A ponto 2.1.6		
<p>For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug substance. For drug substances with a proposed re-test period of at least 12 months, the frequency of testing at the long term storage condition should normally be every 3 months over the first year, every 6 months over the second year, and annually thereafter through the proposed re-test period. At the accelerated storage condition, a minimum of three time points, including the initial and final time points, from a 6-month study is recommended. Where an expectation (based on development experience) exists that results from accelerated studies are likely to approach significant change criteria, increased testing should be conducted either by adding samples at the final time point or by including a fourth time point in the study design. When testing at the intermediate storage condition is</p>		

called for as a result of significant change at the accelerated storage condition, a minimum of four time points, including the initial and final time points from a 12-month study is recommended		
Q1A Ponto 2.1.7		
"The long term testing should cover a minimum of 12 months' duration on at least three primary batches at the time of submission and should be continued for a period of time sufficient to cover the proposed re-test period."		
Q1A Ponto 2.1.9		
"An approach for analyzing the data on a quantitative attribute that is expected to change with time is to determine the time at which the 95% one-sided confidence limit for the mean curve intersects the acceptance criterion. If analysis shows that the batch-to-batch variability is small, it is advantageous to combine the data into one overall estimate"		
Q2A ponto 3		

<p>The following minimum specified ranges should be considered: • for the assay of a drug substance or a finished (drug) product: normally from 80 to 120 percent of the test concentration; • for content uniformity, covering a minimum of 70 to 130 percent of the test concentration, unless a wider more appropriate range, based on the nature of the dosage form (e.g., metered dose inhalers), is justified; • for dissolution testing: +/-20 % over the specified range.</p>		
Q3A R2 ponto 4		
<p>The use of two decimal places for thresholds does not necessarily reflect the precision of the analytical procedure used for routine quality control purposes. Thus, the use of lower precision techniques can be acceptable where justified and appropriately validated. Differences in the analytical procedures used during development and those proposed for. The quantitation limit for the analytical procedure should be not more than (\leq) the reporting threshold.</p>		
Q3B ponto 2		

<p>Degradation products present at a level of not more than (\leq) the identification threshold generally would not need to be identified. However, analytical procedures should be developed for those degradation products that are suspected to be unusually potent, producing toxic or significant pharmacological effects at levels not more than (\leq) the identification threshold.</p>		
<p>Q3A R2 ponto 5</p>		
<p>Analytical results should be provided in the application for all batches of the new drug substance used for clinical, safety, and stability testing, as well as for batches representative of the proposed commercial process.</p> <p>Quantitative results should be presented numerically, and not in general terms such as “complies”, “meets limit” etc. Quantitative results should be presented numerically, and not in general terms such as “complies”, “meets limit” etc. Any impurity at a level greater than ($>$) the reporting threshold and total impurities observed in these batches of the new drug substance should be reported with the analytical</p>		

procedures indicated. Below 1.0%, the results should be reported to two decimal places; at and above 1.0%, the results should be reported to one decimal place.		
---	--	--

Tabela 15: Procedimentos Operativos

ICH	GMP	PIC/S
Q1A ponto 2.1.2/2.2.2	Volume 4 capítulo 6 ponto 6.11	PE 009-9 part I ponto 5.9
Stress testing is likely to be carried out on a single batch of the drug substance. It should include the effect of temperatures (in 10°C increments above that for accelerated testing), humidity where appropriate, oxidation, and photolysis on the drug substance. The testing should also evaluate the susceptibility of the drug substance to hydrolysis across a wide range of pH values when in solution or suspension. Photostability testing should be an integral part of stress testing.	The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describe: <ul style="list-style-type: none"> • the method of sampling; • the equipment to be used; • the amount of the sample to be taken; • instructions for any required sub-division of the sample; • the type and condition of the sample container to be used; • the identification of containers sampled; • any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials; • the storage conditions; • instructions for the cleaning and storage of sampling equipment. 	Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or crosscontamination
Q1A ponto 2.1.5/2.2.5		PE 009-9 part I ponto 4.15
Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes.		The Processing Instructions should include: <ul style="list-style-type: none"> a) a statement of the processing location and the principal equipment to be used; b) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment; c) detailed stepwise processing instructions; d) the instructions for any in-process controls with their limits; e) where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labelling and special storage conditions where applicable; f) any special precautions to be observed.

		PE 009-9 anexo 1 ponto 69
		<p>The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply: • When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected. • When filling 5,000 to 10,000 units:</p> <p>a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill; b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation. • When filling more than 10,000 units: a) One (1) contaminated unit should result in an investigation; b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation</p>
Q1B ponto 1C	Volume 4 anexo 8 ponto 5	
<p>"For confirmatory studies, samples should be exposed to light providing an overall illumination of not less than 1.2 million lux hours and an integrated near ultraviolet energy of not less than 200 watt hours/square meter to allow direct comparisons to be made between the drug substance and drug product." –</p> <p>"Samples may be exposed side-by-side with a validated chemical actinometric system to ensure the specified light exposure is obtained,</p>	<p>The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the quality required, the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and what is known of the Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.</p>	

or for the appropriate duration of time when conditions have been monitored using calibrated radiometers/lux meters." _ "If protected samples are used as dark controls to evaluate the contribution of thermally induced change to the total observed change, these should be placed alongside the authentic sample."		
Q1B Ponto 2	Volume 4 anexo 9 ponto 4	
"For drug substances, photostability testing should consist of two parts: forced degradation testing and confirmatory testing." _ "In these studies, the samples should be in chemically inert and transparent containers. In these forced degradation studies, a variety of exposure conditions may be used, depending on the photosensitivity of the drug substance involved and the intensity of the light sources used. For development and validation purposes it is appropriate to limit exposure and end the studies if extensive decomposition occurs."	The chemical and microbiological quality of water used in production should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitisation of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively removed	
Q1B Ponto 2A	Volume 4 anexo 9 ponto 8	

<p>"Care should be taken to ensure that the physical characteristics of the samples under test are taken into account and efforts should be made, such as cooling and/or placing the samples in sealed containers, to ensure that the effects of the changes in physical states such as sublimation, evaporation or melting are minimized." _ "As a direct challenge for samples of solid drug substances, an appropriate amount of sample should be taken and placed in a suitable glass or plastic dish and protected with a suitable transparent cover if considered necessary. Solid drug substances should be spread across the container to give a thickness of typically not more than 3 millimeters. Drug substances that are liquids should be exposed in chemically inert and transparent containers."</p>	<p>Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogeneity is maintained.</p>	
Q1B Ponto 3		
<p>Normally, the studies on drug products should be carried out in a sequential manner starting with testing the fully exposed product then progressing as necessary to the product in the immediate pack and then in the marketing pack.</p>		

Q3C R5 ponto 3.4		
Residual solvents are typically determined using chromatographic techniques such as gas chromatography. Any harmonised procedures for determining levels of residual solvents as described in the pharmacopoeias should be used, if feasible. Otherwise, manufacturers would be free to select the most appropriate validated analytical procedure for a particular application. If only Class 3 solvents are present, a nonspecific method such as loss on drying may be used.		
Q2 R1 ponto 2 parte I		
<p>The discussion of the validation of analytical procedures is directed to the four most common types of analytical procedures: - Identification tests; - Quantitative tests for impurities' content; - Quantitative tests for impurities' content; - Quantitative tests of the active moiety in samples of drug substance or drug product or other selected component(s) in the drug product. _</p> <p>Although there are many other analytical procedures, such as dissolution testing for drug products or particle size determination for</p>		

<p>drug substance, these have not been addressed in the initial text on validation of analytical procedures.</p> <p>Validation of these additional analytical procedures is equally important to those listed herein and may be addressed in subsequent documents. _The objective of the analytical procedure should be clearly understood since this will govern the validation characteristics which need to be evaluated.</p>		
Q3B R2 ponto 3		
<p>As appropriate, this validation should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis, and oxidation. When an analytical procedure reveals the presence of other peaks in addition to those of the degradation products (e.g., the drug substance, impurities arising from the synthesis of the drug substance, excipients and impurities arising from the excipients), these peaks should be labeled in the chromatograms and their origin(s) discussed in the validation documentation</p>		

Tabela 16: Análise estatística

<i>ICH</i>	<i>GMP</i>	<i>PIC/S</i>
<i>Q1A ponto 2.1.9</i>		
<p>"The data may show so little degradation and so little variability that it is apparent from looking at the data that the requested re-test period will be granted. Under these circumstances, it is normally unnecessary to go through the formal statistical analysis; providing a justification for the omission should be sufficient." _ "The nature of any degradation relationship will determine whether the data should be transformed for linear regression analysis. Usually the relationship can be represented by a linear, quadratic, or cubic function on an arithmetic or logarithmic scale. Statistical methods should be employed to test the goodness of fit of the data on all batches and combined batches (where appropriate) to the assumed degradation line or curve."</p>		
<i>Q1E ponto 1.2</i>		

"The parent norma states that regression analysis is an appropriate approach to analyzing quantitative stability data for retest period or shelf life estimation and recommends that a statistical test for batch poolability be performed using a level of significance of 0.25"		
Q1E ponto 2.2		
"Data for all attributes should be presented in an appropriate format and an evaluation of such data should be included in the application. The values of quantitative attributes at all time points should be reported as measured. If a statistical analysis is performed, the procedure used and the assumptions underlying the model should be stated and justified. A tabulated summary of the outcome of statistical analysis and/or graphical presentation of the long-term data should be included"		
Q1E ponto 2.3		

<p>"An extrapolation of stability data assumes that the same change pattern will continue to apply beyond the period covered by long-term data. The correctness of the assumed change pattern is critical when extrapolation is considered. When estimating a regression line or curve to fit the long-term data, the data themselves provide a check on the correctness of the assumed change pattern, and statistical methods can be applied to test the goodness of fit of the data to the assumed line or curve. No such internal check is possible beyond the period covered by long-term data. Thus, a retest period or shelf life granted on the basis of extrapolation should always be verified by additional long-term stability data as soon as these data become available. Care should be taken to include in the protocol for commitment batches a time point that corresponds to the end of the extrapolated retest period or shelf life."</p>		
<p>Q1E ponto 2.6</p>		

<p>"Where applicable, an appropriate statistical method should be employed to analyze the long-term primary stability data in an original application. The purpose of this analysis is to establish, with a high degree of confidence, a retest period or shelf life during which a quantitative attribute will remain within acceptance criteria for all future batches manufactured, packaged, and stored under similar circumstances" _ "Regression analysis is considered an appropriate approach to evaluating the stability data for a quantitative attribute and establishing a retest period or shelf life"</p>		
Q2 ponto 2		

<p>A linear relationship should be evaluated across the range of the analytical procedure. It may be demonstrated directly on the drug substance (by dilution of a standard stock solution) and/or separate weighings of synthetic mixtures of the drug product components, using the proposed procedure. The latter aspect can be studied during investigation of the range. Linearity should be evaluated by visual inspection of a plot of signals as a function of analyte concentration or content. If there is a linear relationship, test results should be evaluated by appropriate statistical methods, for example, by calculation of a regression line by the method of least squares. In some cases, to obtain linearity between assays and sample concentrations, the test data may need to be subjected to a mathematical transformation prior to the regression analysis. Data from the regression line itself may be helpful to provide mathematical estimates of the degree of linearity.</p>		
--	--	--

<p>The correlation coefficient, y-intercept, slope of the regression line and residual sum of squares should be submitted. A plot of the data should be included. In addition, an analysis of the deviation of the actual data points from the regression line may also be helpful for evaluating linearity. Some analytical procedures, such as immunoassays, do not demonstrate linearity after any transformation. In this case, the analytical response should be described by an appropriate function of the concentration (amount) of an analyte in a sample. For the establishment of linearity, a minimum of 5 concentrations is recommended. Other approaches should be justified.</p>		
Q3C ponto 3.3		
Q9 ponto 5		
<p>Below is a non-exhaustive list of some of these tools: • Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.); • Failure Mode Effects Analysis (FMEA); • Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA); • Fault Tree Analysis (FTA); • Hazard Analysis</p>		

and Critical Control Points (HACCP); • Hazard Operability Analysis (HAZOP); • Preliminary Hazard Analysis (PHA); • Risk ranking and filtering; • Supporting statistical tools.		
--	--	--

Tabela 17: Equipamentos

ICH	GMP	PIC/S
Q1B ponto 1B	Volume 4 capítulo 3 ponto 3.10	PE 009-9 Part I ponto 3.3
"The light sources described below may be used for photostability testing. The applicant should either maintain an appropriate control of temperature to minimize the effect of localized temperature changes or include a dark control in the same environment unless otherwise justified. For both options 1 and 2, a pharmaceutical manufacturer/applicant may rely on the spectral distribution specification of the light source manufacturer."	Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.	Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment
Q7 ponto 5		PE 009-9 Part I ponto 3.10
Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs should be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate), and maintenance. _ Equipment should be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates, or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications. _ Production		Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.

equipment should only be used within its qualified operating range. _ Major equipment and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API should be appropriately identified.		
		PE 009-9 Part I ponto 3.41
		Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained
		PE 009-9 Part I anexo 9 pontos 1-3
		The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed should normally be effectively ventilated with filtered air. Tanks, containers, pipework and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitised. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation. The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for product contact parts.
		PE 009-9 Part I anexo 1 pontos 56-60

		<p>A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.</p>
		<p>Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity.</p> <p>Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.</p>

Tabela 18: Validações

ICH	GMP	PIC/S
Q1B ponto 2	Volume 4 anexo 15 pontos 2,3,4	PE 009-9 part I ponto 5.21
"This testing may involve the drug substance alone and/or in simple solutions/suspensions to validate the analytical procedures."_"Under forcing conditions, decomposition products may be observed that are unlikely to be formed under the conditions used for confirmatory studies. This information may be useful in developing and validating suitable analytical methods. If in practice it has been demonstrated they are not formed in the confirmatory studies, these degradation products need not be further examined."	All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent documents. The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear. The VMP should contain data on at least the following: (a) validation policy; (b) organisational structure of validation activities; (c) summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated; (d) documentation format: the format to be used for protocols and reports; (e) planning and scheduling; (f) change control; (g) reference to existing documents.	Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.
Q7 ponto 12	CPMP/QWP/848/96 _ CPMP/QWP/848/96	PE 009-9 anexo 15
The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be		

documented. _The critical parameters/attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined		
---	--	--

Tabela 19: Definições

ICH	GMP	PIC/S
Q2 parte II	Volume 4, capítulo 1, ponto 1.1	PE009-9 part I ponto 1.1
	<p>Quality Assurance is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practice plus other factors outside the scope of this Guide.</p>	<p>Quality Assurance is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use.</p>
Q6A ponto 3.1.1		PE 009-9 part I ponto 1.2
<p>A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a new drug substance or new drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. Conformance to specifications means that the drug substance and / or drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.</p>		<p>Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that Medicinal products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorisation or product specification.</p>

Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.		
Q8 ponto 3	Volume 4, capítulo 1, ponto 1.3	PE009-9 part I ponto 1.3
	Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.	Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.
	CPMP/QWP/2054/03	PE009-9 part I ponto 1.4
	For the purposes of this NfG the designation of a process as non-standard is determined by a combination of the nature of the drug substance, the nature of the product, the actual process itself and the production experience of the manufacturer.	Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements.
		PE009-9 part I ponto 1.5
		Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.
		PE009-9 part I ponto 6

		<p>Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control</p>
--	--	---

Tabela 20: Pessoal e Responsabilidades

ICH	GMP	PIC/S
Q7 ponto 2	Volume 4, capítulo 2, ponto 2.1	PE009-9 part I ponto 2.1
Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing _ The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified. _ The quality unit(s) should be involved in all quality-related matters._ The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing._ The responsibility for production activities should be described in writing	The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality	The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.
Q7 ponto 3	Volume 4, capítulo 2, ponto 2.2	PE009-9 part I ponto 2.2
There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.	The manufacturer must have an organisation chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities.	The manufacturer must have an organisation chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities.
	Volume 4, capítulo 2, ponto 2.4	PE009-9 part I ponto 2.5

	The duties of the Qualified Person(s) are fully described in Article 51 of Directive 2001/83/EC	The head of the Production Department generally has the following responsibilities: i. to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality; ii. to approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation; to ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person before they are sent to the Quality Control Department; to check the maintenance of his department, premises and equipment; to ensure that the appropriate validations are done; to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.
	Volume 4, anexo 8	PE009-9 part I ponto 2.6
	Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling.	The head of the Quality Control Department generally has the following responsibilities: i. to approve or reject, as he sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products; ii. to evaluate batch records; iii. to ensure that all necessary testing is carried out; iv. to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures; v. to approve and monitor any contract analysts; vi. to check the maintenance of his department, premises and equipment; vii. to ensure that the appropriate validations are done; viii. to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.
		PE009-9 part I ponto 2.7

		<p>The heads of Production and Quality Control generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, subject to any national regulations: the authorisation of written procedures and other documents, including amendments; the monitoring and control of the manufacturing environment; plant hygiene; process validation; training; the approval and monitoring of suppliers of materials; the approval and monitoring of contract manufacturers; the designation and monitoring of storage conditions for materials and products; the retention of records; the monitoring of compliance with the requirements of GMP; the inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality</p>
		<i>PE 009-9 anexo I pontos 36-45</i>

		<p>Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential.</p>
--	--	--

		<p>Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.</p>
		<i>PE 009-9 part I Ponto 1.3</i>
		<p>Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.</p>

Tabela 21: Reclamações

<i>ICH</i>	<i>GMP</i>	<i>PIC/S</i>
		<i>PE 009-9 part I ponto 8.1</i>
		A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.
	<i>Volume 4 capítulo 8 ponto 8.2</i>	<i>PE 009-9 part I ponto 8.2</i>
	There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.	There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.
	<i>Volume 4 capítulo 8 ponto 8.3</i>	<i>PE 009-9 part I ponto 8.3</i>
	Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for Quality Control should normally be involved in the study of such problems.	Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for Quality Control should normally be involved in the study of such problems.
		<i>PE 009-9 part I ponto 8.4</i>
		If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain reworks of the defective batch should be investigated.
		<i>PE 009-9 part I ponto 8.5</i>

		All the decisions and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.
--	--	---

Tabela 22: Auditorias Internas

ICH	GMP	PIC/S
Q7 ponto 2.4	Volume 4 capítulo 9	PE 009-9 part I ponto 9
In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits should be performed in accordance with an approved schedule. _ Audit findings and corrective actions should be documented and brought to the attention of responsible management of the firm. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.	Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures	Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures.
	Volume 4 capítulo 9 ponto 9.2	PE 009-9 part I ponto 9.2
	Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful	Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful
	Volume 4 capítulo 9 ponto 9.3	PE 009-9 part I ponto 9.3
	"All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded"	All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.

Tabela 23: Infra-estruturas

ICH	GMP	PIC/S
Q7 ponto 4		PE 009-9 part I pontos 3.12 - 3.15
Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate. _ Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination. _ Where the equipment itself provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors		Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment. Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use. In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning. Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.
Q7 ponto 4.14		PE 009-9 anexo 1
There should be defined areas or other control systems for the following activities: – Receipt,		The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and

<p>identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection; – Quarantine before release or rejection of intermediates and APIs; – Sampling of intermediates and APIs; – Holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction); – Storage of released materials; – Production operations; – Packaging and labelling operations; and – Laboratory operations.</p>		<p>materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area.</p> <p>Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.</p>
Q7 ponto 4.21		
<p>Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems should be provided, where appropriate. These systems should be designed and constructed to minimise risks of contamination and cross-contamination and should include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention should be given to areas where APIs are exposed to the environment</p>		

ANEXO III – EXEMPLOS DE SOLVENTES

Class 2 solvents in pharmaceutical products.

<i>Solvent</i>	<i>PDE (mg/day)</i>	<i>Concentration limit (ppm)</i>
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene ¹	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethyleneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000
2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutyl ketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1180
N-Methylpyrrolidone ²	5.3	530
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Tetrahydrofuran ³	7.2	720
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
1,1,2-Trichloroethene	0.8	80
Xylene*	21.7	2170

*usually 60% m-xylene, 14% p-xylene, 9% o-xylene with 17% ethyl benzene

Class 3 solvents which should be limited by GMP or other quality-based requirements.

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetate
Anisole	Isopropyl acetate
1-Butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate	Methylethyl ketone
tert-Butylmethyl ether	Methylisobutyl ketone
Dimethyl sulfoxide	2-Methyl-1-propanol
Ethanol	Pentane
Ethyl acetate	1-Pentanol
Ethyl ether	1-Propanol
Ethyl formate	2-Propanol
Formic acid	Propyl acetate

ANEXO IV – MONOGRAFIAS DE METAIS UTILIZADOS EM PROCESSOS CATALITICOS⁽²⁹⁾

PLATINUM (Pt)

Introduction

Pt is a Group VIII element of the third transition series. It is the most important of the six heaviest of the group VIII elements, collectively called the “platinum group metals” or “platinoids”.

Pt and Pd are more chemically reactive than the other platinoids. Metallic Pt has been shown to catalyse many oxidation-reduction and decomposition reactions and the major industrial use of Pt is as a catalyst. It is increasingly used as an automobile exhaust gas catalyst and is also used in jewellery and dentistry.

Pt complexes exhibiting a range of oxidation states are known, although the principal valences are Pt II and IV. Pt II forms a tetra-coordinate aqua ion $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. A variety of amine complexes such as the anti-tumour compound *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ (*cis*-platin) are also known. The most important Pt IV compounds are salts of the red hexachloroplatinate ion PtCl_6^{2-} .

Dietary Intake

Mean UK dietary intake 0.2 µg/day; 97.5 percentile intake 0.3 µg/day (Ysart *et al*, 1999).

Toxicological Data

Gastrointestinal absorption of Pt salts is extremely low (<5% of oral dose). Excretion of most of the absorbed fraction is normally via the faeces.

The acute toxicity of Pt salts is dependent on water solubility (the more soluble salts being more toxic) and speciation. A range of Pt IV salts are reported to have rodent oral LD₅₀ values from 10 to >1100 mg/kg.

Repeated-dose toxicity studies have been undertaken in the rat using Pt salts in the drinking water for periods of up to 30 days. Only PtCl_4 and $\text{Pt}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ produced initial transient effects on growth rate. The NOEL for administration of PtCl_4 for 30 days is 13 mg Pt/kg/day.

Some soluble platinum salts have been reported to be mutagenic *in vitro*.

Cis-platin and carboplatin, widely employed in cancer chemotherapy, are thought to act mainly by adduct formation with both nuclear and mitochondrial DNA. As well as being generally cytotoxic, they exhibit a range of other animal and human toxicities. In animals and/or humans *cis*-platin has been reported to show myelotoxicity, nephrotoxicity and ototoxicity. In clinical use a variety of dosing regimens are used for *cis*-platin, employing for example daily administration for 5 days at *ca*

0.25 mg Pt/kg/day *iv*, possibly with additional doses at weekly or 2-weekly intervals. The human 13-day LOEL in terms of toxicity is reported as 0.3 mg Pt/kg *iv* (Lewis, 1996).

For cisplatin there is sufficient evidence for carcinogenic effects on animals, no experimental data are available for the carcinogenicity of platinum and platinum compounds. However, cisplatin and its analogues are rather exceptional by comparison with other platinum compounds. This is reflected in the unique mechanism for their anti-tumour activity. Intrastrand DNA cross-links, formed only by the *cis* isomer at a certain position of guanine, are regarded as reasons for this anti-tumour activity. It appears that replication of DNA in cancer cells is impaired; while in normal cells the cisplatin lesions on guanine are repaired before replication.

Occupational exposure to platinum compounds, particularly those containing reactive chlorine, is associated with respiratory symptoms and skin reactions.

In 2000, Merget and coworkers (Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, et al. (2000) Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 105:) 364-70) derived a NOEL of 1.5 ng soluble Pt per m³ for allergy due to occupational exposure to airborne soluble Pt-salts. This NOEL was taken from a 5 year epidemiological study as the approximate upper quartile of occupational exposure levels at which no new sensitisations occurred. The dose-effect relationship seems to be rather steep: at occupational levels of 14 - 37 ng/m³ (medians of area sampling) 13 new sensitisations were seen (115 subjects, 5 years exposed). Hence, as suggested by the authors, an occupational level of 10 ng/m³ may be considered as safe. This value corresponds to 70 ng/day (based on a daily breathing volume of 20 m³ and 8 h exposure).

Cristaudo and coworkers confirmed that platinum salts are a cause of sensitisation (Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the secondary industry, *Allergy* 2005; 60: 159-164). The reason for the increased allergic properties of hexachloroplatinic acid when compared to other platinum salts and other metal salts of the second and third group elements is thought to be related to the molecular structure of the compound.

Regulatory Assessment

No regulatory assessments appear to be available for Pt. The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH[®]) has adopted a Threshold Limit Value (TLV) of 1 mg/m³ for platinum metal and 0.002 mg/m³ for soluble salts to protect against sensitisation. The latter is equivalent to a daily exposure of 40 µg/day (20 m³ air/day, EPA value).

Pt and its compounds have a wide spectrum of toxicity ranging from relatively low toxicity of Pt metal to genotoxic/cytotoxic effects (e.g. *cis*-platin) and sensitisation reactions associated with some Pt salts and complexes. Consequently, a conservative approach to the assessment of an appropriate PDE has been adopted.

Conclusion

Oral PDE: rat NOEL of 13 mg Pt/kg/day for PtCl₄ and safety factor of 5000 yields a PDE of 2.6 µg Pt/kg/day, equivalent to 130 µg/day for a 50 kg person. For practical reasons this value is rounded to an oral PDE of 100 µg/day.

Parenteral PDE: human iv 13-day LOEL for cis-platin of 300 µg Pt/kg is equivalent to ca 25 µg Pt/kg/day. Applying a safety factor of 100 (human data but LOEL not NOEL) yields a PDE of 0.25 µg Pt/kg/day. For practical reasons this value is rounded to a parenteral PDE of 0.2 µg Pt/kg/day. For a 50 kg person 10 µg Pt/day.

PALLADIUM (Pd)

Introduction

Palladium is a metallic element, which resembles and occurs together with the other platinum group metals and nickel. It is present at very low concentrations (<1 µg/kg) in the earth's crust [1]. Palladium alloys are widely used in dentistry (e.g., for crowns and bridges), thus representing the most frequent cause of constant palladium exposure.

Diet intake

Palladium levels detected in food ranged from 0.3 (milk and poultry) to 15µg/kg fresh weight (honey sample collected from a polluted area). In general the amounts of palladium exceeded those of platinum found in diverse food groups. The human average dietary intake of palladium appears to be up to 2 µg/day.

Toxicological Data

Palladium ions are poorly absorbed from the digestive tract (< 0.5 % of the initial dose in adult rats). After intravenous administration the highest concentration of palladium was found in kidney, liver, spleen, lymph nodes, adrenal gland, lung and bone. Transfer of small amounts of palladium to offspring has been demonstrated.

Palladium ions were found to be eliminated in faeces and urine. Urinary excretion rates of intravenously dosed rats and rabbits ranged from 6.4 to 76 %. Following oral administration > 95 % of palladium was eliminated in faeces of rats due to non-absorption.

Acute toxicity

LD₅₀ values for palladium compounds ranges, depending on compound and route of administration, from 3 to 4900 mg/kg body weight, the most toxic being PdCl₂, the least toxic PdO₂. With regard to routes of exposure of palladium compounds, oral administration was associated with the lowest degree of toxicity, due to poor absorption.

Short-term exposure

A 28-day oral toxicity study in rats with tetraammine palladium hydrogen carbonate at dose levels of 1.5, 15 and 150 mg/kg body weight per day produced treatment-related changes mainly at the 2 higher concentrations. In this study the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to 1.5 mg/kg body weight per day. With regard to intravenously administered palladium compounds no NOAEL has been established in the studies available.

Long-term exposure

Mice given PdCl₂ in drinking water (5 mg palladium/l) for a lifetime showed suppression of body weight and an increase in amyloidosis of several inner organs. In another study of questionable value (chloropalladosamine was given enterally to rats for about 6 months) a dose of 0.08 mg/kg body weight (corresponding to 0.041 mg Pd²⁺/kg) was determined as the no-observed-effect-level (NOEL), above which changes in body weight, hemoglobin content, blood serum parameters as well as functional and morphological changes have been reported. There is insufficient histological information available from this study.

Irritation and sensitization

Palladium compounds have been shown to cause eye irritation and some have been found to be potent sensitizers of the skin

Reproductive and developmental toxicity

There are insufficient data on the reproductive and developmental effects of palladium and its salts.

Genotoxicity

With the exception of a chromosome aberration test in human lymphocytes, mutagenicity tests of several palladium compounds with bacterial or mammalian cells *in vitro* (i.e. Ames test, SOS chromotest in *E. coli*, micronucleus test in human lymphocytes) gave negative results. An *in vivo* micronucleus test in the mouse performed with tetraammine palladium hydrogen carbonate yielded negative results at doses ranging from 125 mg to 500 mg/kg body weight.

Palladium compounds may interact with isolated DNA *in vitro*. The interaction with nucleic acids seems to be of non-covalent nature (hydrogen bond).

Carcinogenicity

Mice (white, Swiss Charles River CD) given palladium(II) chloride at 5 mg Pd²⁺/litre in drinking-water (corresponding to about 1.2 mg Pd²⁺/kg body weight per day by assuming a body weight of 0.03 kg and a daily water uptake of 7 ml) over a lifetime (from weaning to natural death) developed tumors in both sexes (19/65 [29%] versus 13/80 [16%] in control; sex-related distribution not specified). Only one tumor found in the exposed group was not malignant. Most of the malignant tumors were either lymphoma-leukemia types (10 versus 2 in controls) or adenocarcinoma of the lung (6 versus 1 in controls). The increase in malignant tumors (18/65 [27.7%] versus 11/80 [13.8%]) was statistically significant ($P < 0.05$) compared with the simultaneous control group. This was not the case in comparison with another smaller, non-simultaneous control group, which had differing rates of malignant (6/41 [14.6%]) and total (11/41 [26.8%]) tumors (Schroeder & Mitchener, 1971). The increased tumor rate might be caused by a significantly enhanced longevity (mean age of the last 10% of surviving males: 815 ± 27 versus 696 ± 19 days in controls). Other limitations of this study refer to dosage regimen (only one dose was tested) and protocol (tumor rates were pooled for males and females).

Effects on humans

Most of the case reports refer to palladium sensitivity associated with exposure to palladium-containing dental restorations, symptoms being contact dermatitis, stomatitis or mucositis. Side-effects noted from other medical or experimental uses of palladium preparations include fever, haemolysis, discoloration or necrosis at injection sites after subcutaneous injections and erythema and oedema following topical application.

Subpopulations at special risk of palladium allergy include people with known nickel allergy.

Regulatory Assessment

In Germany, the maximum recommended workplace level (MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration) for poorly soluble compounds (metals and their oxides) is 0.1 mg/m^3 , while for aerosols of all soluble compounds of platinum and platinoids a maximum level of 0.001 mg/m^3 is recommended, equivalent to a daily exposure value of $1 \mu\text{g} \times 20 \text{ m}^3 \times (8/24) \times (5/7)$ rounded to $5 \mu\text{g/day}$.

Conclusion

Overall, the available data are limited, including the database on reliable long-term studies in animals, precluding an adequate assessment of the effects of chronic enteral or parenteral exposure to Pd.

However, for pragmatic reasons, an oral PDE for palladium is set at $100 \mu\text{g/day}$ ($2 \mu\text{g/kg/day}$ in a 50 kg person) based on a mice NOEL/LOEL of 1.2 mg/kg/day and an uncertainty factor of $12 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1 = 600$ (per Q3C method). A parenteral PDE is set at $10 \mu\text{g/day}$, assuming a 10% bioavailability.

IRIDIUM (Ir)

Introduction

Ir is a Group VIII platinoid element of the third transition series. The chemistry of Ir and its complexes is quite similar to that of Rh. Ir exhibits four main oxidation states I-IV, though only Ir II and Ir IV appear to be relevant to aqueous environments.

Dietary Intake

Mean UK intake: 2 µg/day; 97.5 percentile intake 3 µg/day (Ysart *et al*, 1999).

Toxicological Data

There are very few published animal data, and those available are of uncertain reliability.

Very limited data have been reported from studies in humans.

Conclusion

Insufficient toxicological data are available on which to base a reliable assessment.

RHODIUM (Rh)

Introduction

Rh is a platinum group VIII element of the second transition series. Its principal oxidation states are I, II and III, though Rh III is the most common state, especially in terms of aqua ion formation. Rh catalysts (Rh-Pt metal alloy; Rh CO complexes) are widely used.

Dietary Intake

Mean UK intake: 0.2 µg/day; 97.5 percentile intake 0.4 µg/day (Ysart *et al*, 1999).

Toxicological Data

Oral uptake is reported to be very low.

Single-dose rat toxicity data on RhCl₃ indicate that the *iv/oral* LD₅₀ values are *ca* 200 and > 500 mg/kg respectively.

Simple Rh compounds such as RhCl₃ have been reported as genotoxic, e.g. in *Salmonella typhimurium* TA98, and others as cytotoxic. No repeated-dose toxicity data were located.

Conclusion

Insufficient animal/human toxicity data are available for risk evaluation purposes. Rh compounds appear to be less toxic than their Pt counterparts.

RUTHENIUM (Ru)

Introduction

Ru is a platinum group metal of the second transition series. It exhibits a wide range of oxidation states, the most common being II, III and IV.

Ruthenium tetroxide, RuO₄, is a more volatile and vigorous oxidant than OsO₄.

Ru(OH)₂, RuCl₄ and RuO₂ are stable and water soluble; generally Ru III salts are insoluble in water. Ru is employed as a hardener in Pt/Ru alloys which are used in electrical contacts.

Dietary Intake

Mean UK intake: 4 µg/day; 97.5 percentile intake, 6 µg/day (Ysart *et al*, 1999).

Toxicological Data

Oral absorption of Ru is low (up to 3.5% in rodents).

Oral and intraperitoneal (ip) LD₅₀ values have been determined in rodent species for several Ru compounds:

Compound	Oral LD ₅₀ (mg/kg)	ip LD ₅₀ (mg/kg)	Species
Ru chloride hydroxide (Ru(OH)Cl ₃)	463	225	Mouse
Ru oxide (RuO ₂)	5570	3050	Mouse
Ru oxide (RuO ₂)	4580	-	Rat

Several Ru complexes with potential medical application have been reported to cause genotoxic responses *in vitro* (e.g. in *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100), although the magnitude of the effects was much less than in the case of *cis*-platin.

No data from repeated-dose toxicity studies could be located.

Conclusion

Based on data from acute toxicity studies on simple Ru compounds, and on the genetic toxicity of some complexes containing nitrogenous ligands, Ru compounds/complexes appear likely to be less toxic than their Pt counterparts. However, insufficient data are available on which to base a reliable assessment.

OSMIUM (Os)

Introduction

Os is one of the six platinum group metals, the six heaviest elements in Group VIII. Os belongs to the third transition series. Os complexes exhibit a wide range of oxidation states, the most common being Os III, IV and VI.

Osmium tetroxide (OsO₄) is a volatile, toxic and powerful oxidant used in chemical synthesis and in dilute aqueous solution as a biological stain for adipose tissue, being readily reduced by organic matter to a black oxide. OsO₄ is a severe irritant of the eyes and respiratory tract.

There are strong analogies between Os and Ru in terms of chemical reactivity.

Dietary Intake

No information on dietary intake could be found. However, given the rare occurrence of Os, human dietary intakes are expected to be extremely low (< 1 µg/day) except perhaps in areas close to metal smelters.

Toxicological Data

No data appear to be available apart from several reports on the effects of OsO_4 on synovial membranes in connection with the use of 1% OsO_4 solutions for chemical synovectomy of arthritic joints. Most of the injected Os is excreted in urine with no evidence for accumulation in the contralateral knee, the regional lymph nodes, the liver or the heart.

Conclusion

Insufficient toxicological data are available on which to base a reliable assessment.

MOLYBDENUM (Mo)

Introduction

Mo is a Group VIB element of the second transition series. Its main oxidation states are IV and VI, the most common forms of which are oxyanions. The predominant form of Mo occurring in soils and natural waters is the molybdate ion, MoO_4^{2-} which forms soluble compounds with a variety of cations including K^+ , NH_4^+ and Ca^{2+} . MoO_2 and MoS_2 are insoluble in water. Mo metalloenzymes have a vital role in plants and bacteria particularly in respect of nitrate reductase and nitrogenase. In man, Mo-containing xanthine oxidase catalyses the oxidation of hypoxanthine and xanthine as part of the degradation pathway of purine nucleic acids to uric acid. Mo deficiency, characterised by night blindness, nausea, disorientation and coma and associated with various biochemical abnormalities including high plasma methionine and almost undetectable serum uric acid, has been reported in a patient receiving total parenteral nutrition.

Dietary Intake

Mean UK intake 0.12 mg/day; 97.5 percentile intake 0.21 mg/day (Ysart *et al* 1999). The US ESADDI is based on the current US dietary intake of 75-250 $\mu\text{g}/\text{day}$. A maximum level in drinking water of 0.07 mg/l has been recommended by WHO. Intakes of 10-15 mg/day may be associated with altered nucleotide metabolism and impaired Cu bioavailability. A safe intake for UK adults of 50-400 $\mu\text{g}/\text{day}$ has been recommended (Department of Health, 1991). WHO has estimated a daily adult Mo requirement of 100-300 μg .

According to WHO (1996) the daily requirement is 0.015 to 0.15 mg per day for children and 0.075 to 0.25 mg per day for adults, i.e. about 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.

Toxicological Data

Gastro intestinal absorption depends on the chemical form. Absorption of Mo VI from the gastrointestinal tract is reported to be good for soluble compounds (40-85% in the rat; 85-93% in man). Absorption and retention of Mo is markedly influenced by interactions with dietary Cu and sulphate. Cu forms insoluble copper thiomolybdate in the digestive tract and high dietary inorganic sulphate is believed to reduce intestinal absorption by blocking the transport of Mo through the cell membrane.

The acute toxicity of Mo compounds is related to their solubility. MoO_3 , CaMoO_4 and $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ caused fatalities in rats at oral doses of 1.2-6.0 g Mo/kg, whereas insoluble MoS_2 was essentially non toxic at up to 6.0 g Mo/kg.

The chronic toxicity of Mo has not been extensively studied in laboratory animals. Virtually all of the published studies date back to the 1940s-1970s and focus on Mo toxicity in cattle and other livestock that seem to lack tolerance for Mo. In a 5/7-week dietary study in the rabbit with Na_2MoO_4 , the NOEL is estimated as 7 mg/kg/day.

There is little information on the genotoxicity of molybdenum. Evidence for the genotoxic potential of sodium and ammonium molybdate has been reported in vitro in human and mice assays and in vivo in mice. Other compounds such as molybdenum trioxide, or molybdenum chloride were negative in mutagenic or recombinogenic in vitro assays. RIVM assessment was that the available data suggest that molybdenum is not a genotoxic compound (RIVM report 711701025)

NTP conducted a 2 year carcinogenicity study of molybdenum trioxide administered by inhalation in rats and mice. It was concluded that while that rat study was negative, there was a slightly increased incidence of alveolar/bronchiolar adenomas or carcinomas (combined) in male and female mice at 100 mg/m³. The NOAEL was set at 10 mg/m³ for chronic inflammation.

Regulatory Assessment

RIVM: oral Tolerable Daily Intake (TDI) of 10 µg/kg/day. Tolerable Concentration in Air (TCA) 12 µg/m³

This is equivalent to 240 µg/day (Using 20 m³ air/day inhaled per EPA).

WHO drinking quality guideline is 70 µg/L, based on a NOAEL for human exposed to molybdenum in drinking water of 0.2 mg/L in Denver (Colorado) and an uncertainty factor of 3 for intra-human variation.

ACGIH set a TLV-TWA (threshold limit value time weighted average) at 0.5 mg/m³ for soluble compounds and higher values for metallic molybdenum and insoluble compounds. This is equivalent to 1.45 mg/day (0.5/1000 x 0.51 x 12 x 60 x 8).

US EPA. Oral RfD for Mo = 5 µg/kg/day, based on an increase in urinary uric acid in humans exposed to 10 mg Mo/day in the diet based on an epidemiological study in the Soviet Union (1961), using an uncertainty factor of 10 for the LOAEL and a factor of 3 for the protection of sensitive humans (IRIS, revision 1993).

Conclusion

Oral PDE: 300 µg Mo/day (following RIVM approach – TDI of 10 µg Mo /kg/day; body weight of 50 kg and safety factor of 0.6). Estimated parenteral PDE: 30 µg Mo/day (based on an oral bioavailability of 50% and on the TCA determined by RIVM with an uncertainty factor of 8).

NICKEL (Ni)

Introduction

Ni is a Group VIII element of the first transition series. Although it can exhibit valences of 0, I, II and III, its main oxidation state is +2.

Dietary Intake

Mean UK intake: 0.12 mg/day; 97.5 percentile 0.21 mg/day (Ysart et al, 2000). Ni appears to be an essential micronutrient in animals, and so it is likely to be essential for humans, but its precise function in humans is unknown. Estimates of the presumed human Ni requirement range from 5-50 µg/day (Department of Health, 1991).

Toxicological Data

In general, more soluble Ni compounds such as $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ are more absorbable than insoluble ones. In the fasted state up to 50% can be absorbed from the gastrointestinal tract, but the extent of absorption can be reduced dramatically in the presence of many food constituents such as ascorbic acid, tannins and phosphates. Thus, most Ni in food remains unabsorbed and ca 10% of Ni with food is absorbed. Ni from drinking water can be up to 25% absorbed, although this is not a major source since Ni levels are normally low.

The rodent LD50 for NiSO_4 is reported as ca 300 mg/kg, whereas that for the almost insoluble NiO is >5000 mg/kg.

A number of sub-chronic/chronic toxicity studies on Ni compounds with durations ranging from 3 weeks to 2 years using dietary, oral gavage or drinking water administration have been reported in the literature. A two year rat study (Ambrose et al, 1976) involving dietary administration of NiSO_4 over 2 years has been used extensively as a basis for regulatory assessments. The NOEL from this study is 5 mg Ni/kg/day. The same NOEL was obtained from a 90-day rat study on NiCl_2 (decreased red blood cell parameters and alterations to serum enzyme activity). A two-year dog study on NiSO_4 (Ambrose et al, 1976) revealed lung and bone marrow lesions at the highest dose; the NOEL from this study is assessed as 29 mg Ni/kg/day. Although some in-vitro positive findings in genotoxicity assays (particularly for clastogenicity) have been reported, there is no evidence suggesting that Ni compounds are carcinogenic by the oral route. Chromosome aberrations have been observed in vivo in both humans and laboratory animals following exposure to nickel by inhalation and nickel is carcinogenic by this route. In humans lung and nasal cancer have been associated with inhalation exposure to nickel and/or nickel compounds (RIVM report 711701 025; 2001).

Ni sensitivity and allergic contact dermatitis is well documented, particularly in women (possibly owing to the wearing of Ni-containing earrings in pierced ears). There is evidence suggesting that nickel ingestion may contribute to the exacerbation of eczema in sensitized individuals. It has been documented that oral intakes as low as 0.49 mg but not 0.40 mg could trigger symptoms, particularly in the fasting state increasing the bioavailability of nickel (Gawkrödger et al, 1986, Nielsen et al, 1990).

Regulatory Assessments

Several bodies have made recommendations on safe levels, generally using a NOEL of 5 mg Ni/kg/day. WHO derived a Tolerable Daily intake of 5 µg/kg/day through use of an uncertainty factor of 1000 (to compensate for the absence of reliable chronic toxicity/carcinogenicity/reproductive toxicity data). EPA set an RfD of 20 µg Ni/kg/day after employing an uncertainty factor of 300.

For inhalation exposure to Nickel, according to Boudet et al (1999) a lifetime exposure of $1.8 \cdot 10^{-4}$ µg/m³ (range: $0.9 \cdot 10^{-4}$ – $3.6 \cdot 10^{-4}$ µg/m³) nickel was associated with a cancer risk of $8.6 \cdot 10^{-8}$ (range: $4.3 \cdot 10^{-8}$ – $17.3 \cdot 10^{-8}$). Based on these data a 1 in 10⁵ lifetime risk would be associated with an air concentration of 21 ng/m³ (range: 5 – 84 ng/m³).

Conclusion

In consideration of the data on dietary intakes (up to 4.2 µg Ni/kg/day), the use of Ni supplements and the US EPA RfDs, an oral PDE of 300 µg/day (6 µg Ni/kg/day in a 50 kg person) is proposed, based on a NOEL of 5 mg/kg/day and a safety factor of well over 800. This recommended PDE is equivalent to 30% the RfD for Ni proposed by EPA

Estimated parenteral PDE: 30 µg/day (0.6 mg Ni/kg/day in a 50 kg person and based on a bioavailability of 10%)

An inhalation PDE for nickel is set at 100 ng/day. For inhalation exposure, it is relevant to take into account the cancer risk data relating to inhalation exposure of nickel. A lifetime inhalation concentration of 21 ng/m³ (range: 5 – 84 ng/m³) nickel has been associated with a lifetime risk for

cancer of 1 in 105, equivalent to 100 ng/day (using the lowest inhalation concentration and 20m3 of air/day inhaled). An increased cancer risk of 1 in 100 000 was identified as acceptable for genotoxic impurities in Pharmaceuticals by the CHMP.

CHROMIUM (Cr)

Introduction

Cr is a Group VIII element of the first transition series. A variety of oxidation states are known, but the most important are Cr II, III and VI. Cr II is readily oxidised and is used as a reducing agent in chemical synthesis. Cr VI is a powerful oxidant, chromate, CrO_4^{2-} , and dichromate, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, being the best known oxyanions. Cr III, the most abundant environmental form, is an essential element that plays a role in glucose metabolism. Chromium deficiency causes changes in the metabolism of glucose and lipids and may be associated with maturity-onset diabetes, cardiovascular diseases, and nervous system disorders (Anderson, 1993, 1995). Hexavalent chromium compounds are man-made and do not occur naturally in the environment.

Dietary Intake

Mean UK intake: 0.10 mg/day; 97.5 percentile intake 0.17 mg/day (Ysart *et al*, 2000). An earlier publication (Ysart *et al*, 1999) reported higher intakes of 0.3 and 0.52 mg/day respectively.

According to the UK Food Standards Agency, Cr is present in a number of supplements that may only be sold under the supervision of a pharmacist, for use in malabsorptive states, conditions leading to hypoproteinaemia and perioperative nutritional support, at levels up to 0.2 mg. Cr is also present in several multivitamin and mineral food supplements at levels up to 0.6 mg (FSA, 2003).

The maximum intake of chromium has been estimated to be 0.77 mg/day, comprising up to 0.17 mg/day from food, up to 0.002 mg/day from drinking water and up to 0.6 mg/day from supplements (FSA, 2003).

Toxicological Data

Intestinal absorption of Cr III is low (up to 2%) in both humans and animals. For Cr VI, human bioavailability following oral administration of doses up to 10mg Cr VI for up to 17 days averaged up to 5.7% (Kerger *et al*, 1997). Most dietary Cr is not absorbed and is excreted via the faeces. Small amounts of assimilated Cr (up to 0.5 µg/day) are excreted via the urine.

Soluble Cr III compounds are moderately toxic, rodent LD₅₀ values being 100-400 mg/kg. Rats fed diets containing up to 5% Cr₂O₃ for a lifetime showed no adverse effects. EPA considered that the highest dose (equivalent to 1468 mg Cr/kg/day) to be the NOEL. In a more recent dietary rat study (Anderson *et al*, 1997), no adverse effects were detected at 15 mg Cr III/kg/day.

The Cr VI oxyanions in aqueous solution are in pH-dependent equilibrium. At pH >6 (i.e., physiological pH), Cr VI forms the tetrahedral yellow chromate ion, CrO_4^{2-} , which is structurally similar to phosphate and sulphate and readily enters all cells via the general anion channel protein. Cr VI is readily absorbed by all tissues. The lethal oral dose of soluble chromates in humans is 50-70 mg/kg, target organs being the liver, kidney and haematopoietic system. The mechanism of action of Cr VI is thought to be by oxidation of biological tissues to form a variety of radical species including alkyl and oxygen radicals.

Toxicological studies reported on Cr VI are generally of short duration. Oral administration to rats at 10-14 mg/kg/day for 14-20 days produced several effects including reduced growth rate, increased lipid content of the liver, and alterations in the activity of liver and kidney enzymes. Longer studies, generally with no adverse effects, involve administration via drinking water at concentrations ranging

from 25-200 ppm. The NOEL for a one-year rat study in which animals received water containing potassium chromate was 2.4 mg Cr/kg/day (Mackenzie *et al*, 1958).

Cr VI, but not Cr III has been shown to be genotoxic in a number of test systems and both animal studies where Cr VI has been dosed via inhalation, and human epidemiological studies have shown Cr VI to be carcinogenic in the respiratory tract. However, there is no clear evidence of carcinogenicity where chromium has been tested in rats via the oral route (ATSDR, 1998; FSA, 2003). Indeed Cr VI is reduced to Cr III in the gastrointestinal tract, and so only intakes that exceed the reducing capacity of the stomach will result in significant absorption of Cr VI across the gastrointestinal mucosa (Fleter and Dourson, 1997). Cr III (as Cr₂O₃) was non-tumorigenic when administered to rats in the diet at up to 5% Cr₂O₃.

Regulatory Assessments

US EPA oral RfDs for Cr III and Cr VI are 1.5 and 0.003 mg Cr/kg/day respectively (corresponding to 105 and 0.21mg/day based on EPA assumed 70 kg body weight).

ESADDI – set by US National Resource Council: 50-200 µg/day (corresponding to 0.7-2.9 µg/kg/day for a 70 kg adult).

The US FDA has selected a Reference Daily Intake for chromium of 120 µg/day (DHHS, 1995).

In the UK it has been recommended that dietary intakes should exceed 0.025 mg/day for adults (Department of Health, 1991). It was also noted that no adverse effects were observed at intakes of 1000-2000 mg/day Cr III.

The UK Food Standards Agency has concluded for Cr III that 'a total intake of about 0.15 mg/kg/day (or 10 mg/person) would be expected to be without adverse health effects' (FSA, 2003).

A report by the Dutch RIVM in 2001 determined a provisional Tolerable Daily Intake (TDI) of 5 µg/kg/day for oral exposure to chromium VI

For inhalation exposure to Cr VI, the Dutch RIVM has estimated that a lifetime risk of 1 in a million for lung cancer in humans was associated with a life-time exposure to 0.025 ng/m³ (RIVM report 711701 025; 2001). For the same level of lifetime risk, the US EPA has estimated an exposure of 0.08 ng/m³ (monograph on Cr VI in US EPA IRIS database). For a 1 in 105 lifetime risk the air concentrations are 0.25 and 0.8 ng/m³, respectively.

Conclusion

Numerous regulatory assessments have concluded that oral intake of 10 mg CrIII/day (or even more) is not expected to be associated with adverse health effects. However, a conservative approach to deriving an oral PDE for chromium is proposed, employing the TDI for Cr VI of 0.005 mg/kg/day derived by the Dutch RIVM (equates to a PDE of 300 µg/day for a 60 kg individual). The rationale for this PDE is based on the following:

- Chromium residues in pharmaceuticals are typically measured as total Cr.
- Intake of chromium from pharmaceuticals is more likely to be in the form of Cr III than Cr VI
- Cr VI, not trivalent Cr III, is considered a carcinogen with genotoxic properties.
- At those levels in pharmaceuticals, Cr VI will be reduced to Cr III in the gastrointestinal tract, so that significant absorption of Cr VI is highly unlikely. In addition, at high doses (up to 10 mg Cr VI), bioavailability in man is less than 6%.
- Cr VI toxicity is believed to result from the generation of reactive intermediates and free radicals during reduction to Cr V, Cr IV and ultimately Cr III by many substances including

ascorbate and glutathione in the body. Such mechanisms are considered to exhibit non-linear dose responses. The cellular effects are sub-linear at low exposures and thus a no-effect level can be assumed.

- Cr VI has not been found to be carcinogenic in the limited long-term oral in vivo studies.

For an estimate of the parenteral PDE: 30 µg/day, based on a bioavailability of 10%

An inhalation PDE for chromium VI is set at 10 ng/day. For inhalation exposure, it is relevant to take into account the cancer risk data relating to inhalation exposure of Cr VI. The lifetime inhalation concentration of Cr VI that has been associated with a lifetime risk for lung cancer of 1 in 105 in humans ranges from 0.25 ng/m³ to 0.8 ng/m³, equivalent to 5 to 16 ng/day (using 20 m³ of air/day inhaled). An increased cancer risk of 1 in 100 000 was identified as acceptable for genotoxic impurities in Pharmaceuticals by the CHMP

Additional references for Cr

Anderson, R.A. (1993) Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. *Prog Clin Biol Res* 380:221-234.

Anderson, R.A. (1995) Chromium and parenteral nutrition. *Nutr* 11(1 suppl.):83-86.

ATSDR, 1998

Fleter & Dourson (1997)

FSA. 2003. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert group on Vitamins and Minerals. Food Standards Agency, May 2003. ISBN 1-904026-11-7.

Kerger et al., (1997)

RIVM report no. 711701025, March 2001. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.

A.J. Baars, R.M.C. Theelen, P.J.C.M. Janssen, J.M. Hesse, M.E. van Apeldoorn, M.C.M. Meijerink, L. Verdam & M.J. Zeilmaker: Re-evaluation of human-toxicological Maximum Permissible Risk levels.

US Department of Health and Human Services (DHHS), Food and Drug Administration. (1995) Food Labelling: reference daily intakes, final rule. 21 CFR Part 101. Federal Register 60 (249): 67164-67175.

VANADIUM (V)

Introduction

V is known to exist in a variety of oxidation states (-1, 0, +2, +3, +4 and +5). The principal species in biological materials are vanadate, VO₃⁻, and vanadyl, VO²⁺. The anionic pentavalent form predominates in extracellular fluids whilst the cationic quadrivalent vanadyl ion is the most common intracellular form. Vanadium is a major trace metal in fossil fuels.

Dietary Intake

UK: 13 µg/day (Evans *et al.*, 1985)

USA: 6.2 - 18.3 µg/day (FDA Total Diet Study, Pennington and Jones, 1987).

V is considered by some as an essential trace mineral; vanadyl sulphate supplements (at microgram to milligram levels) are marketed to normalise blood glucose (in diabetics) and to promote muscle growth (in body builders), and are not associated with reports of any short-term adverse effects.

Toxicological Data

Most orally ingested vanadium in humans appears to be unabsorbed, only 1-5% of dose being excreted in urine. In the rat however, much higher absorption (>10%) has been reported.

A variety of toxicity studies have been undertaken in animals, and the principal target organs are the digestive system, kidneys and blood. In lifetime studies rats and mice exhibited no adverse effects when exposed to 5 ppm V (as VOSO₄) in drinking water (Schroeder *et al* 1970, Schroeder and Mitchener 1975), NOELs being 0.7 and 0.9 mg V/kg/day for rats and mice respectively.

Sodium metavanadate (NaVO₃) is considerable more toxic when given parenterally. Oral LD₅₀ values were 41 and 31 mg V/kg in rats and mice respectively, whereas *ip* LD₅₀s are reported as *ca* 0.1 mg V/kg in these species. NaVO₃ given to rats in drinking water for 3 months produced impaired kidney function at 50 ppm and the NOEL was considered to be 10 ppm (1.32 mg/kg/day) (Domingo *et al*, 1985).

In a 6-week human study involving oral doses of 50-125 mg V/day (as vanadyl tartrate), no adverse effects were observed at the lower doses (Dimond *et al*, 1963). The NOEL is conservatively estimated as 0.5 mg V/kg/day.

Regulatory Assessments

US EPA: NOEL 0.7 mg V/kg/day (as VOSO₄)

A range of RfDs have been proposed based on the above NOEL and on a NOEL for NaVO₃ (10 ppm in a 3-month rat drinking-water study). The oral RfDs range from 0.001 mg V/kg/day (chronic RfD based on NOEL of 1.32 mg V/kg/day for NaVO₃ and an uncertainty factor of 1000) to 0.02 mg V/kg/day (subchronic and chronic RfD for VOSO₄).

UK Food Standards Agency: no estimate of acceptable daily intake established

Conclusion

In consideration of the data on dietary intakes (up to 0.3 µg V/kg/day), the use of VOSO₄ supplements and the US EPA RfDs, an oral PDE of 300 µg/day (6 µg V/kg/day in a 50 kg person) is proposed, based on a human NOEL of 0.5 mg/kg/day and a safety factor of 80. This recommended PDE is equivalent to 50% the subchronic RfD for NaVO₃ proposed by EPA and 20% of the chronic RfD for VOSO₄.

Estimated parenteral PDE: 30 µg/day (0.6 µg V/kg/day in a 50 kg person and based on a bioavailability of 10%)

COPPER (Cu)

Introduction

Cu is a Group IB element of the first transition series and has two main oxidation states, Cu I and Cu II. Cu is the functional component in a variety of cuproenzymes (e.g. cytochrome c oxidase, ascorbic

acid oxidase and superoxide dismutase); it plays an important biological role in redox reactions and in the scavenging of radicals.

Dietary Intake

Mean UK intake 1.4 mg/day; 97.5 percentile intake 3.2 mg/day (Ysart *et al*, 2000). Cu is an essential element; the US RDA is 0.9 mg/day in adult men and women aged >19 years. The Joint Expert Committee on Food Additives has recommended a PMTDI of 0.5 mg/kg/day. For the UK (Department of Health, 1991) a dietary reference value of 1.2 mg/day has been proposed for adults aged 18 years and over.

Toxicological Data

Cu is readily absorbed following oral ingestion, absorption being greatest for the most soluble salts. Data on absorption following oral intake range from 15 to 97%.

Virtually all toxicological data relate to oral Cu II, particularly CuSO₄. Few adequate data are available on chronic toxicity. Data are available from a number of acute and sub-chronic studies (generally up to 90 days) mainly using dietary administration. In studies on copper sulphate, chloride, carbonate and cyanide, mainly in rats, NOELs ranged from 1.7 mg Cu/kg/day (increased systolic blood pressure and increases in haemoglobin at higher dose of 9.6 mg Cu/kg/day - CuCO₃ used as dosing material) to 17 mg Cu/kg/day (hyperplasia and hyperkeratosis of forestomach mucosa at *ca* 30 mg Cu/kg/day – CuSO₄ used as dosing material). At the higher doses employed in subchronic toxicity studies the main target organs were the kidneys and liver. Microcytic anaemia occurred in rats due to depletion of iron stores. In the rat over 90 days using Cu(CN)₂ given by gavage, the NOEL was 5 mg Cu/kg/day.

Discussion

Copper is subject to a number of homeostatic mechanisms *in vivo* following oral ingestion that reduce the likelihood of toxic sequelae if intake exceeds the normal requirements. The mechanisms involved include binding to metallothionein, absence of significant storage, binding to albumin and transcuprein and biliary excretion.

Regulatory Assessments

US EPA: RfD (subchronic) = 0.05 mg Cu/kg/day
(NOEL of 5 mg/kg/day and assessment factor of 100)

RfD (chronic) = 0.005 mg Cu/kg/day
(same NOEL and assessment factor of 1000).

WHO Drinking Water Quality Guideline is 2 mg/L based on a NOAEL of 5 mg/kg/day in dogs.

UK: Safe Upper Level for total daily intake: 10 mg/day; at least 1 mg/day for non dietary intake.

RIVM: TDI 140 µg/kg/day

Conclusion

A PDE of 2500 µg/day or 50 µg Cu/kg/day in a 50 kg subject is considered to be suitable for both subchronic and chronic ingestion based on a subchronic oral NOEL of 5 mg/kg/day in rat and dogs with a safety factor of 100

The Estimated parenteral PDE: 5 µg Cu/kg/day (based on a bioavailability of 10%).

MANGANESE (Mn)

Introduction

Mn is an element of the first transition series (Group VIIa). It can exist in eleven oxidation states from -3 to +7, the normally encountered valences being +2 (most common form in nature), +4 (as in MnO₂) and +7 (as in permanganate ion). Mn is considered to be an essential element with a minimum intake of 2.5 mg/day.

Dietary Intake

Mean daily UK intake: 4.5 mg; 97.5 percentile daily intake: 8.2 mg. (Ysart *et al*, 1999). In an earlier review, the WHO reported the average daily consumption of Mn to range from 2.0 to 8.8 mg Mn/day (WHO, 1973). From balance studies, it was concluded that 2-3 mg/day is adequate for adults and 8-9 mg/day is 'perfectly safe'. Based on this data, the US EPA concluded that 10 mg/day (0.14 mg/kg/day) is an appropriate reference dose for manganese, with most individuals consuming about

2-5 mg Mn/day in the diet. The UK Food Standards Agency's Expert Group on Vitamins and Minerals concluded that a supplemental intake of up to 4 mg Mn/day in addition to the diet would be unlikely to produce adverse effects in the general population (FSA, 2003).

Toxicological Data

Most studies have been undertaken with Mn²⁺ (MnCl₂ or MnSO₄). Virtually all data relate to the oral route. Oral absorption is low (*ca* 3.5% in the rat). Absorbed Mn is excreted largely via the bile and is eliminated in the faeces. Mn can accumulate in the brain at high intake levels.

Carcinogenicity studies in rats and mice used dietary doses of MnSO₄ up to *ca* 700 and 2000 mg Mn/kg/day respectively. There was no evidence of carcinogenicity in rats but in mice the evidence was considered to be equivocal based mainly on forestomach focal squamous hyperplasia (accompanied by ulceration/erosion and inflammation). NOELs are estimated at *ca* 70 and 200 mg Mn/kg/day in rat and mouse respectively.

Genotoxicity studies on Mn²⁺ are equivocal, some positive results being obtained *in vitro* but not *in vivo*.

A number of epidemiological studies have been reported, the most extensive by Kondakis *et al* (1989) in the Northwest Peloponnesus area of Greece. This was a retrospective study of three cohorts of subjects all over 50 years exposed to water containing up to 2.3 mg/L Mn for more than 10 years. Estimated intakes via drinking water (assuming consumption of 2 L water/day) were up to 4.6 mg/day. An assessment of neurological signs and symptoms revealed higher scores (eg. for depression, fatigue and impaired reflexes) in subjects from the highest Mn area but the authors attributed the findings to the age of the subjects due to the subjectivity of some of the symptoms, lack of exposure/effect relationship and overlap with exposures shown to be negative in occupational studies.

In another retrospective study by Vieregge *et al* (1995), 2 cohorts exposed to water containing up to 2.16 mg/L Mn for 10-40 years and aged 41-86 were studied. Assuming consumption of 2 L water/day, intakes were up to 4.3 mg/day and neurological evaluation revealed no difference in scores between the two cohorts.

Regulatory Assessments

US EPA: RfD = 0.14 mg/kg/day (10 mg/day considered safe in diet, based on EPA assumed 70 kg body weight).

RfD = 0.2 mg/l (drinking water criterion based on paper by Kondakis et al).

ESADDI – set by US National Resource Food Council and Nutrition Board: 2-5 mg/day for adults.

ATSDR: 0.07 mg/kg/day (based on upper range of ESADDI).

Conclusion

Given the various assessments based on human data, results of chronic rodent studies (NOEL of 70 mg/kg/day in the rat, higher in the mouse) and estimates of dietary intakes, a conservative oral PDE for non-dietary intake of manganese of 2.5 mg Mn/day is considered to be appropriate.

Estimated parenteral PDE: 250 µg Mn/day (based on an estimated bioavailability of 10%).

Additional references for Mn

WHO (World Health Organisation). 1973. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Service, 532, WHO, Geneva, Switzerland. p.34-36.

FSA. 2003. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert group on Vitamins and Minerals. Food Standards Agency, May 2003. ISBN 1-904026-11-7.

Vieregge, P., Heinzow, B., Korf, G., Teichert, H.F., Schleifenbaum, P., Mosinger, H.U. (1995) Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. Canadian Journal of Neurological Sciences 22, 286-289.

ZINC (Zn)

Introduction

Zn is a group IIB element. It is regarded as a non-transition element since it forms no compounds in which the *d*-shell is other than full. Zn II is the predominant oxidation state; the aqua ion is quite a strong acid and is partially hydrolysed in water to hydroxy complexes. Zn forms a range of covalent organo compounds such as Zn (0) alkyls that are useful as reagents in organic synthesis. Zn has a variety of critical functions in humans: it is essential for growth and development (particularly of the brain), maintaining appetite, wound healing, immunocompetence, etc. Zn is a cofactor of the superoxide dismutase enzymes. It is an important component of DNA, acting to stabilise phosphate groups and co-ordinate with organic bases.

Dietary Intake

Mean UK intake: 11 mg/day; 97.5 percentile 20 mg/day (Ysart *et al*, 2000). Zn is an essential element and various bodies have published guidance on recommended intakes. In the US the RDA is 15 mg/day for adult men and 12 mg/day for adult women, with an additional 3 mg/day during pregnancy and 7 mg/day during lactation. UK RNIs (Reference Nutrient Intakes) for Zn are slightly lower (Department of Health, 1991).

Toxicological Data

Uptake of Zn from the gastrointestinal tract occurs by both passive diffusion and by a membrane associated carrier-mediated process. During digestion Zn is released from its dietary ligands and complexes with low-molecular-weight intestinal ligands that impede or enhance Zn bioavailability depending on their relative affinity for Zn with respect to the membrane carrier. Gastrointestinal absorption of Zn is higher when body stores are lower, and is also higher from refined diets. In the intestinal cell, following internalisation, Zn associates with metallothionein. Several metal-metal interactions are known to occur with Zn. There is mutual antagonism between Cu and Zn in terms of uptake owing to similarities in electronic configuration of their common ions (*d10*).

Elevated levels of dietary Zn can have a negative effect on Cu balance, which is exploited therapeutically to “de-copper” Wilson disease patients. Long-term oral intakes of 18-25 mg/day can interfere with Cu absorption.

A similar interaction occurs between Zn and Fe owing to mutual competition for absorption sites.

Studies in rats indicate that a high level of dietary supplementation with Zn can cause anaemia due to increased Fe turnover.

Overall, the bioavailability of oral Zn can vary widely owing to several factors, but it seems reasonable to assume that at least 10% would be absorbed on average.

The toxicological database on Zn is extensive. Rodent LD50s for soluble salts of Zn II (e.g. acetate, sulphate, nitrate) range from *ca* 100-600 mg/kg. Data from sub-chronic and chronic toxicity studies are also available, but are superseded by human data.

Regulatory Assessments

Recommendations on limits for the tolerable intake of Zn can be confusing, sometimes conflicting to some extent with recommended nutrient intakes.

WHO proposed a PMTDI of 0.3-1.0 mg/kg, corresponding to 18-60 mg/day for a 60 kg adult.

In the US the MRL and the RfD have been set at 0.3 mg Zn/kg/day (derived from a LOEL of 50 mg/day which caused slight decreases in red cell parameters in young women).

Conclusion

In consideration of the data on dietary intakes (up to 0.2 mg Zn/kg/day), the use of Zn supplements and the human LOEL of 50 mg/day, i.e. 1 mg/kg/day, an oral PDE of 13000 µg/day (260 µg Zn/kg/day in a 50 kg person) is proposed. This allows for an uncertainty factor of 4, which is more than sufficient to extrapolate the LOEL to the NOAEL. This recommended PDE is equivalent to 87% the RfD for Zn proposed by EPA.

Estimated parenteral PDE: 1300 µg/day (26 µg Zn/kg/day in a 50 kg person and based on a bioavailability of 10%)

IRON (Fe)

Introduction

Fe is a group VIII element of the first transition series. Its principal oxidation states are +2 (ferrous ion) and +3 (ferric ion). Fe is an essential human nutrient with a variety of physiological roles including those associated with haemoglobin, myoglobin, ferritin and Fe-containing enzymes.

Dietary Intake

Mean UK intake 15 mg/day; 97.5 percentile intake 26 mg/day (Ysart *et al*, 1999). The USA RDA for Fe is derived using an adequate body store of 300 mg, estimated losses of 1 mg/day in men and 1.5 mg/day in women, and an oral absorption fraction of 10-15%, leading to a recommendation of 10 mg/day for adult males and 15 mg/day for adult females, with an additional 15 mg/day recommended during pregnancy.

Toxicological Data

Fe has been studied extensively in a myriad of animal and human studies. Human toxicity is well documented, particularly in respect of fatalities in children associated with ingestion of adult Fe supplements. A single dose of 20 mg Fe/kg is sufficient to produce gastrointestinal symptoms.

Regulatory Assessments

US EPA has not derived any toxicity values for Fe.

UK A guidance value of 17 mg/day for supplemental intake was calculated.

Conclusion

In the absence of any regulatory assessment, it is proposed that the oral PDE for Fe should be set at 13 mg/day (260 µg/kg/day in a 50 kg patient), based on the US RDA and the UK guidance value for supplemental intake. This is also supported by the fact that the 97.5 percentile dietary intake is 26 mg/day. In addition, a significant proportion of dietary Fe will be in the form of haem Fe that is well absorbed compared with non-haem Fe (the form likely to be encountered as a catalyst residue in pharmaceuticals).

Estimated parenteral PDE: 1.3 mg/day (26 µg/kg/day in a 50 kg patient), based on a bioavailability of 10%.

Note on References: In the interests of brevity, monographs on the individual metal elements in Appendix 2 are not extensively referenced. Detailed bibliographies are available elsewhere, e.g., Merrill *et al*, 2001, and US EPA, 2001.

Directive 2001/83/EC article 49

2. A qualified person shall be in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course of study, or a course recognized as equivalent by the Member State concerned, extending over a period of at least four years of theoretical and practical study in one of the following scientific disciplines: pharmacy, medicine, veterinary medicine, chemistry, pharmaceutical chemistry and technology, biology.

However, the minimum duration of the university course may be three and a half years where the course is followed by a period of theoretical and practical training of a minimum duration of one year and including a training period of at least six months in a pharmacy open to the public, corroborated by an examination at university level.

Where two university courses or two courses recognized by the State as equivalent co-exist in a Member State and where one of these extends over four years and the other over three years, the three-year course leading to a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course or its recognized equivalent shall be considered to fulfil the condition of duration referred to in the second subparagraph in so far as the diplomas, certificates or other evidence of formal qualifications awarded on completion of both courses are recognized as equivalent by the State in question.

The course shall include theoretical and practical study bearing upon at least the following basic subjects:

- Applied physics
- General and inorganic chemistry

- Organic chemistry
- Analytical chemistry
- Pharmaceutical chemistry, including analysis of medicinal products
- General and applied biochemistry (medical)
- Physiology
- Microbiology
- Pharmacology
- Pharmaceutical technology
- Toxicology
- Pharmacognosy (study of the composition and effects of the natural active substances of plant and animal origin).

3. The qualified person shall have acquired practical experience over at least two years, in one or more undertakings which are authorized to manufacture medicinal products, in the activities of qualitative analysis of medicinal products, of quantitative analysis of active substances and of the testing and checking necessary to ensure the quality of medicinal products.

The duration of practical experience may be reduced by one year where a university course lasts for at least five years and by a year and a half where the course lasts for at least six years.